

El Internista

Medicina Interna para Internistas

Segunda Edición

*Manuel Ramiro H.
José Halabe Cherem
Alberto Lifshitz G.
Joaquín López Bárcena*

**Mc
Graw
Hill**



El Internista

Medicina Interna para Internistas

El Internista

Medicina Interna para Internistas

SEGUNDA EDICIÓN

Editores

MANUEL RAMLRO H.

JOSÉ HALABE CHEREM

ALBERTO LIFSHITZ G.

JOAQUÍN LÓPEZ BÁRCENA



Asociación de Medicina Interna de México

[*http://booksmedicos.org*](http://booksmedicos.org)

McGraw-Hill Interamericana

HEALTHCARE GROUP

MÉXICO • AUCKLAND • BOGOTÁ • CARACAS • LISBOA • LONDRES • MADRID
MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • NUEVA YORK • SAN FRANCISCO
SAN JUAN • SINGAPUR • SIDNEY • TORONTO



NOTA

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

EL INTERNISTA. MEDICINA INTERNA PARA INTERNISTAS

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

DERECHOS RESERVADOS © 2002, respecto de la segunda edición por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.

A subsidiary of *The McGraw-Hill Companies*

Cedro núm. 512, Col. Atlampa,
Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06450,
México, D.F.

membro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana.
Registro núm. 736

ISBN 970-10-3816-9

3456789012

09876542103

Impreso en México

Printed in México

Esta obra se terminó de
imprimir en Mayo del 2003 en
LITOGRAFICA INGRAMEX
Centeno Núm. 162-1
Delegación Iztapalapa
C.P. 09810 México D.F.

Directores de área

Luis E. Alvarado Moctezuma

Geriatría

C. Raúl Ariza Andraca

Enfermedades del tejido conjuntivo

Miguel Ángel Arreola Pereyra

Enfermedades de las glándulas endocrinas

Ma. Guadalupe Castro Martínez

Enfermedades del aparato digestivo

Julián Espinosa Rey

Enfermedades broncopulmonares

Ma. Guadalupe Fabián San Miguel

Enfermedades de la piel

Alfonso Fajardo Rodríguez

Desnutrición

Sergio Fiorelli Rodríguez

Enfermedades del aparato genital femenino

Alberto C. Frati Munari

Diabetes mellitus

José Luis Fuentes-Alien

Infecciones

José Halabe Cherem

*Fundamentos de la práctica del internista.
Enfermedades de los riñones y de las vías urinarias*

Rolando Heras Martini

Enfermedades de los ojos

Ricardo Juárez Ocaña

Enfermedades psiquiátricas

Fernando Laredo Sánchez

Enfermedades de los riñones y de las vías urinarias

Alberto Lifshitz G.

Fundamentos de la práctica del internista. Geriatría

Joaquín López Bárcena

*Fundamentos de la práctica del internista.
Enfermedades de los oídos, la nariz y la garganta*

Germán Luna Castaños

Aterosclerosis

Haiko Nellen Hummel

Enfermedades del corazón y los vasos

Humberto A. Pérez Muñoz

*Enfermedades de la sangre, del tejido linfoides
y del hematopoyético*

Manuel Ramlro H.

*Fundamentos de la práctica del internista.
Enfermedades del sistema nervioso*

Enrique Romero-Romero

Enfermedades articulares

Alberto F. Rubio Guerra

Hipertensión arterial

Oscar Saita Kamlnot

Enfermedades de las glándulas endocrinas

Manuel A. Soto Hernández

Enfermedades neoplásicas no clasificadas

Asisclo J. Villagómez Ortiz

Problemas que requieren atención urgente

Niels H. Wachter

Epidemiología clínica

Colaboradores

Agustín Acevedo Patrón

Médico Internista. Hospital General Regional Núm. 72, IMSS. Estado de México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Lileana Acosta Cobos

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna y Apoyo Nutricio. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Jesús Aguilar Aguilar

Director Médico. Clínica Siglo XXI, Mazatlán Sinaloa. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Alex Aguirre Hernández

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

José Luis Akaki Blancas

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Elvira G. Alexanderson Rosas

Médico Adjunto. Pabellón 108 de Medicina Interna. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Profesora de la Universidad Anáhuac, Cátedra de Fisiopatología y Propedéutica. Profesora del curso de especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina, UNAM, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Rubén Aldrete Vázquez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Núm. 20, IMSS. Tijuana, Baja California. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Héctor J. Alfaro Rodríguez

Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos. Hospital de Ginecoobstetricia "Dr. Luis Castelazo Ayala". IMSS, México

Luis E. Alvarado Moctezuma

Médico Internista y Geriatra. Hospital de Zona Núm. 27. IMSS. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

San juana Alvarez López

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de México. Secretaría de Salud. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Patricio Aparicio Soto

Internista. Hospital Privado Anáhuac, Chilpancingo, Guerrero. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

J. Humberto Arcos Correa

Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

C. Raúl Ariza Andraca

Jefe del Departamento de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico "La Raza". IMSS, México. Profesor del Curso de Especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Miguel Ángel Arreola Pereyra

Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional 1 ° de Octubre. ISSSTE, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Araceli Arrioja Guerrero

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional "Gabriel Mancera". IMSS, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

J. Rogelio Avendaño Castellanos

Jefe de Área de Diseminación de Fuentes de la Información. Coordinación de Educación Médica. IMSS, México

Ismael Ayala Hernández

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Alfredo Badager Lozano

Médico adscrito. Servicio de Infectología de Adultos. Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS, México

J. Manuel Barrueta Alegría

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital "Dr. Juan Graham Casasus". Secretaría de Salud, Villahermosa, Tabasco. Profesor de la Escuela de Medicina. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Hilda Basilio Badillo

Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional 1º de Octubre. ISSSTE, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Carlos Bazán Pérez

Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Núm. 20. IMSS, Tijuana, Baja California. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Herlinda Bello Villalobos

Departamento de Medicina Interna y Apoyo Nutricio. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Jesús Benítez de la Garza

Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos. Hospital de Ginecoobstetricia "Dr. Luis Castelazo Ayala". IMSS, México

Guillermo Berlanga Fernández de Córdoba

Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Rene Burlón Cuéllar

Profesor del Curso de Especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad La Salle, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Guillermo Cabrera Alvarez

Médico adscrito. Hospital General Regional Núm. 1. IMSS, Cuernavaca, Morelos. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna y por el Consejo Mexicano de Gastroenterología

César G. Calvo Vargas

Maestro en Ciencias Médicas. Médico Internista del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Investigador Asociado C. Institutos Nacionales de Salud

Jaime Camacho Aguilera

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Unidad 110, Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Rodolfo Cano Jiménez

Subdirector del Hospital General de Zona Núm. 47. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Luis Casanova Cardiel

Investigador Asociado. Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas e Inmunología. Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Moisés Casarrubias Ramírez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico "La Raza". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Jorge A. Castañón González

Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Profesor titular del curso de especialización de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Ma. Guadalupe Castro Martínez

Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional "Gabriel Mancera". IMSS, México. Profesora del Curso de Especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Graciela E. Castro Narro

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Ignacio Cavildo Bernal

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Regional. Orizaba, Ver. Delegación Veracruz-Sur. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Ma. del Carmen Cedillo Pérez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Unidad 108. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Profesora de la Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Germán Cerón Angeles

Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional 1º de Octubre. ISSSTE, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Adolfo Chávez Negrete

Coordinación de Enseñanza e Investigación. Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Blanca A. Chong Martínez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Profesora del curso de especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Eduardo Chuquiure Valenzuela

Médico adjunto. Unidad Coronaria. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

José Manuel Conde Mercado

Jefe de la División de Medicina Crítica. Hospital Juárez de México. Secretaría de Salud, México. Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

F. Javier Conde Mora

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional "Gabriel Mancera". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Víctor Hugco Córdova Pluma

Jefe de Materias Básicas. Examen Profesional y Servicio Social de la Facultad Mexicana de Medicina. Universidad La Salle, México. Profesor de Metodología de la Investigación. Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina. Facultad de Medicina. UNAM, México

Silvia M. A. Corona López

Directora del Hospital Regional Núm. 20. IMSS, Tijuana, Baja California. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Roberto Cortés Franco

Médico adscrito. Servicio de Dermatología. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Secretaría de Salud, México. Profesor de la Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Rosa María Cortés González

Médico Internista. Hospital de Zona Núm. 27. IMSS, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Antonio Cruz Estrada

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Unidad 308. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Octavio Curiel Hernández

Coordinador del Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional 1º de Octubre. ISSSTE, México. Profesor del curso de especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Judith Delgado Yépez

Médico Jefe de Unidad del pabellón 308. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Federico Díaz Avila

Jefe de Enseñanza Médica. Subdirección General Médica. ISSSTE, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Jaime Díaz Gozzer

Servicio de Medicina Interna. Clínica Londres, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Cristóbal L. Díaz Sánchez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Alpha Escamilla Ruiz

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Clínica Núm. 8. IMSS, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Julián Espinosa Rey

Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Salvador Estrada Zepeda

Jefe de Educación Médica. Hospital General de Zona. IMSS, Tepic, Nayarit. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Ma. Guadalupe Fabián San Miguel

Investigadora adscrita. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Secretaría de Salud, México. Profesor Titular de Introducción a la Clínica. Facultad de Medicina. Universidad La Salle, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Alfonso Fajardo Rodríguez

Jefe del Departamento de Medicina Interna y Apoyo Nutricio. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Leobardo Farías Mayen

Director del Centro Delegacional de Capacitación y Calidad. Instituto Mexicano del Seguro Social. Acapulco, Guerrero. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Teresa E. Fernández Cruz

Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Ricardo Figueroa Damlán

Médico Adscrito. Servicio de Infectología de Adultos. Hospital de Infectología. Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS, México

Silvia E. Figueroa Giles

Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital de Gineco-obstetricia "Dr. Luis Castelazo Ayala". IMSS, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Sergio Fiorelli Rodríguez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Ginecoobstetricia "Dr. Luis Castelazo Ayala". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Alejandra Florenzano García

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Norberto J. Flores Díaz

Médico adscrito. Servicio de Urgencias Clínico-quirúrgicas. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Adela Flores Espinoza

Médico adscrito. Unidad de Terapia Intensiva. Hospital Central Militar. Certificada por el Consejo de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Gabriel Flores Montiel

Subdirector Médico. Hospital Regional Núm. 20. IMSS, Tijuana, Baja California. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Miguel G. Flores Padilla

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Alfonso Flores Sobrevilla

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. IMSS, Veracruz, Ver. Delegación Veracruz Norte

Alberto C. Frati Munari

Director de Medicamentos. Dirección de Medicamentos y Tecnologías para la Salud. Secretaría de Salud. Academia Nacional de Medicina, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

José Luis Fuentes-Alien

Jefe del Servicio de Infectología de Adultos. Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS, México

Ma. Eugenia Galván Plata

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Cuauhtémoc A. Gálvez Vélez

Departamento de Medicina Interna y Apoyo Nutricio. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Enrique García Cáceres

Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos. Hospital de Ginecoobstetricia "Dr. Luis Castelazo Ayala". IMSS, México

Jesús R. García Flores

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

José Antonio García García

Médico adscrito. Servicio de Urgencias Clínico-quirúrgicas. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Profesor del curso de especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Gregorio García González

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Núm. 20. IMSS, Tijuana, Baja California. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Amelia S. García-Vega

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Clínica Hospital Núm. 25. IMSS, Monterrey, Nuevo León. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Juan Garduño Espinosa

Internista. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Maestro en Ciencias Médicas. Investigador Titular "A". Jefe de la División de Evaluación de la Investigación. Coordinación de Investigación en Salud. IMSS, México. Profesor del Seminario de Investigación. Maestría en Ciencias Médicas. UNAM, México

Víctor de la Garza

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Angeles, México. Profesor del curso de especialización en Medicina Interna. Escuela Mexicana de Medicina. Universidad La Salle, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Arturo Gayosso Rivera

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Jesús E. Gaytán Martínez

Médico Adscrito. Servicio de Infectología de Adultos. Hospital de Infectología. Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS, México

David Gómez Escamilla

Hospital General de Zona Núm. 1. IMSS, Pachuca, Hidalgo. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Gabriel González Avila

Médico adscrito. Servicio de Medicina y Apoyo Nutricio. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Profesor en la Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Antonio González Chávez

Jefe. Unidad Núm. 108 de Medicina Interna. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Profesor en la Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

José F. González Martínez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Enrique González Montoya

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Núm. 20. IMSS, Tijuana, Baja California. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Héctor M. González Santoyo

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Zona Núm. 89. IMSS, México. Guadalajara, Jalisco. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Ricardo Guzmán Gómez

Subdirector Médico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE, México. Profesor titular del curso de especialización de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

José Halabe Cherem

Jefe de la División de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Profesor del curso de especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina. UNAM, México. Academia Nacional de Medicina. Presidente del Comité Académico de Medicina Interna. División de Estudios Superiores. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Rolando Heras Martini

Jefe de Educación e Investigación. Hospital General "Vicente Guerrero". IMSS, Acapulco, Guerrero. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

David Hernández Gaeta

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Zona Núm. 27, Tlatelolco. IMSS, México

José Hernández Rivera

Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Mario G. Hernández Yáñez

Jefe del Servicio de Medicina Interna. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE, México. Profesor del curso de especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Martín A. Herrera Cornejo

Jefe. Servicio de Medicina Interna. Hospital Juárez de México. Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Hilda Hidalgo Loperena

Jefe. Servicio de la Unidad de Infectología. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Profesora. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Francisco Higuera Ramírez

Director General. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Profesor. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

José Luis Huerta Suárez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Zona Núm. 8. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Salvador I barra Montañez

Jefe. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE, México. Profesor del curso de especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Juan José Indaberea U.

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional "Gabriel Mancera". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Felipe Iniestra Flores

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico "La Raza". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Francisco Iriarte Cabrera

Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Sergio A. Islas Andrade

Jefe. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Antonio Jacobo Méndez

Jefe. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Zona Núm. 1A, Venados. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Ricardo Jara Espino

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional "Gabriel Mancera". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Ernesto Jiménez Pardo

Departamento de Medicina Interna y Apoyo Nutricio. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Laura C. Juárez Maldonado

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Ricardo Juárez Ocaña

Jefe. Servicio de Urgencias de Adultos. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE, México. Profesor en la Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Francisco Landeros González

Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Zona Núm. 47. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Fernando Laredo Sánchez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Luis Alberto Lasses y Ojeda

Jefe. Departamento de Cardiología Geriátrica. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México. Certificado por los Consejos Mexicanos de Medicina Interna y Cardiología

Fernando Lavalle González

Profesor. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Efrén A. Ledesma Rocher

Coordinador Auxiliar de Atención Médica de 2° Nivel. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Eddie A. León Juárez

Médico adscrito. Servicio de Infectología de Adultos. Hospital de Infectología. Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Ignacio León Paoletti

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Unidad Núm. 110. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Gabriela Liceaga Craviotto

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional "Gabriel Mancera". IMSS, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Alberto Lifshitz G.

Director General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud. Secretaría de Salud, México. Academia Nacional de Medicina. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Carlos Lijtzain S.

Jefe. Servicio de Urgencias. Hospital ABC, México. Profesor del curso de especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Arturo Lisker Halpert

Infectólogo. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Roberto López Espinosa

Subdirector. Hospital General de Zona con Medicina Familiar Núm. 8. IMSS, México. Profesor en la Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Raúl López Ledezma

Director del Centro Regional de Formación de Profesores "La Raza". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Joaquín López Bárcena

Director General de Servicios Médicos. UNAM, México. Profesor en la Facultad de Medicina. UNAM. Miembro del Comité Académico de Medicina Interna. División de Estudios Superiores. Facultad de Medicina. UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Fellow of The American College of Physicians

Roberto López Espinosa

Subdirector del Hospital General de Zona con Medicina Familiar Núm. 8. IMSS, México. Profesor en la Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

José Juan Lozano Nuevo

Médico Internista adscrito al Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Ticomán. Secretaría de Salud, México. Profesor Titular del curso de especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Investigador Asociado B, Institutos Nacionales de Salud

Laura A. Luckie Duque

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE, México. Profesora en la Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Germán Luna Castaños

Médico adscrito. CUSIDA. Hospital General Regional "Gabriel Mancera". IMSS, México. Gerente de Grupo Médico Virología. Grupo Roche Syntex de México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Julián MacGregor Gooch

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

José Malagón Rangel

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Miguel Malváez Valdez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Zona la. Venados. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Ruperto Martínez Mata

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Eduardo Mateos García

Médico adscrito. Servicio de Adultos. Hospital de Infectología. Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Eloy Medina Ruiz

Jefe. Departamento de Medicina Interna. Hospital del Carmen, Guadalajara, Jalisco. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Raquel Méndez Reyes

Jefa de Terapia Intensiva. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE, México. Profesora asignatura "A" de fisiopatología y propedéutica médica. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Mario Meza Alvarado

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

José millian Calvillo

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Zona. IMSS, Chilpancingo, Guerrero. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Dolores mlno León

Internista Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Maestra en Ciencias Médicas. Investigadora Asociada "A". Coordinadora de Programas Médicos. División de Investigación Clínica. Coordinación de Investigación en Salud. IMSS, México. Profesora de Metodología de la Investigación. Maestría en Ciencias Médicas. UNAM, México

Francisco Moreno Rodríguez

Director de Especialidades Médicas. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Profesor de la Facultad de Medicina. UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Amalia G. Mota Hernández

Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Roberto M. Nava Kuri

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Haiko Nellen Hummel

Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Profesor en la Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Leopoldo Nieto C.

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional "Gabriel Mancera". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

José Rafael Olivera González

Jefe del Departamento de Admisión Continua. Hospital de Especialidades. Centro Médico "La Raza". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Ma. Luisa Orduña Garrido

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Humberto A. Pérez Muñoz

Coordinador Delegacional de Atención Médica. Delegación Regional en Baja California. IMSS. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Carlos Pérez Gallardo

Director. Hospital de Concentración Norte. PEMEX. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Manuel Poblano Morales

Jefe de Terapia Intensiva. Hospital Juárez de México. Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

María S. J. Quiñones Álvarez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Isidro Ramírez Franco

Subdirector Médico. Hospital General de Acapulco. Secretaría de Salud, Acapulco, Guerrero. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Manuel Ramiro H.

Director Médico. Hospital "Clínica Londres", México. Miembro del Comité Académico de Medicina Interna. División de Estudios Superiores. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Sigfrido Rangel Frausto

Jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Investigador Nacional Nivel I. Investigador Asociado "D". Profesor titular de la materia de microbiología clínica. Facultad Mexicana de Medicina. Universidad La Salle, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Miguel Ángel Rincón Avila

Subdirector Médico. Hospital Regional "Gabriel Mancera". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

César Rivera Benítez

Médico adscrito. Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Profesor del curso de especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Raymundo F. Rodríguez Badillo

Médico adscrito. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Leticia Rodríguez López

Médico Internista adscrito al Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Ticomán. Secretaría de Salud, México. Profesor titular del Internado de Pregrado. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Investigador Asociado C, Institutos Nacionales de Salud

Daniel Rodríguez Parga

Médico adscrito. Servicio de Neumología. Hospital de Infectología. Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS, México

Gonzalo Rodríguez Venegas

Jefe de la División de Gastroenterología y Unidad de Endoscopia Terapéutica. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Félix Rojas Cruz

Médico adscrito. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Regional 1o de Octubre. ISSSTE, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Hugo Rojas Vázquez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Regional Núm. 72. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Enrique Romero-Romero

Coordinación de Educación Médica. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Román Rosales Avilés

Titular de la División de Hospitales. Coordinación de Atención Médica. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

José Vicente Rosas Barrientos

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional 1o de Octubre. ISSSTE, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Alberto F. Rubio Guerra

Médico Internista. Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital General de Ticomán. Secretaría de Salud, México. Profesor adjunto del curso de especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Investigador Asociado C, Institutos Nacionales de Salud

Juan Luis Salgado Loza

Médico Internista adscrito al Servicio de Terapia Intensiva. Hospital de Especialidades. Centro Médico "La Raza". Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

María Santa Alvarez

Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Sergio R. Salinas Salazar

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Zona. IMSS, Pachuca, Hidalgo. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Oscar Saita Kamlnot**José Manuel San Román Buenfil**

Médico adscrito. Servicio de Urgencias Clínico-quirúrgicas. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Profesor de la Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Virginia Sánchez Hernández

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de México. Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Adrián E. Sánchez Solís

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de la Secretaría de Salud. Colima, Colima. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

David I. Santiago Antonio

Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional 1o de Octubre. ISSSTE, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Marco Antonio Santillán Verde

Médico adscrito. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Infectología. Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS, México

Arturo Serrano López

Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional 1o de Octubre. ISSSTE, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Muslim Schabib Hany

Médico adscrito. Servicio de Infectología de Adultos. Hospital de Infectología. Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Fernando Suárez Sánchez

Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Manuel A. Soto Hernández

Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital "Dr. Juan Graham Casassus". Secretaría de Salud, Villahermosa, Tabasco. Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna. Escuela de Medicina. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Marcos Taché Turquie

Médico adscrito al Hospital Angeles de las Lomas, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Juan O. Talavera Piña

Internista Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Investigador Asociado "B". UIM de Epidemiología Clínica. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Coordinador de la Maestría en Investigación en Clínica. Universidad Autónoma del Estado de México. Profesor de Asignatura. Maestría en Ciencias de la Salud (Epidemiología Clínica). UNAM, México

Yolanda Téllez Patiño

Servicio de Medicina Interna. Hospital General ISSSTE. Pachuca, Hidalgo. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

José Juan Terrazas Estrada

Médico adscrito. Servicio de Infectología de Adultos. Hospital de Infectología. Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS, México

Ma. Teresa Than Gómez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Juan A. Torres Castelán

Médico Internista y Geriatra. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Jorge A. Torres Pérez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital "Dr. Juan Graham Casassus". Secretaría de Salud. Villahermosa, Tabasco. Profesor del curso de especialización en Medicina Interna. Escuela de Medicina. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Sergio Trejo Flores Cano

Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional 1o de Octubre. ISSSTE, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Alberto Trejo González

Coordinador del Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza". ISSSTE, México. Profesor del Curso de Especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Sandra Treviño

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional "Gabriel Mancera". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Marco A. Valladares Lepine

Médico adscrito. Hospital General "Vicente Guerrero". IMSS. Acapulco, Guerrero. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Juan Carlos Valladares Martínez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Ginecoobstetricia "Dr. Luis Castelazo Ayala". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Germán Vargas Ayala

Médico Internista. Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Ticomán. Secretaría de Salud, México. Profesor titular de Medicina General I y II. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Investigador Asociado C, Institutos Nacionales de Salud

Alfonso Vega Yáñez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Zona 1A Venados. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Virginia Velasco Díaz

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional "Gabriel Mancera". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Olga L. Vera Lastra

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS, México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Asisclo J. Villagómez Ortiz

Coordinador de Urgencias y Terapia Intensiva. Hospital Regional 1o de Octubre. ISSSTE, México. Profesor adjunto del curso de posgrado en Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico. Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Salvador Villazón

Médico Adscrito. Servicio de Nutrición Parenteral. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Niels H. Wachter

Internista Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Investigador Asociado "D". Jefe de la UIM en Epidemiología Clínica y jefe de la División de Educación e Investigación Médicas. Hospital de Especialidades. Centro Médico Siglo XXI. IMSS, México. Profesor de Clinimetría. Maestría en Ciencias de la Salud (Epidemiología Clínica). Profesor de Salud Pública III (Epidemiología Clínica). UNAM, México

Pedro I. Yáñez Cardoso

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional "Gabriel Mancera". IMSS, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Rogelio Zacarías Castillo

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Secretaría de Salud, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Francisco Zapote Martínez

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna y Apoyo Nutricio. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México. Profesor en la Facultad de Medicina. UNAM, México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

Prefacio a la primera edición

Este libro abarca una serie de conocimientos específicos, razonablemente puesto al día, ordenado y clasificado para que sea accesible y didáctico. Como otros libros de medicina interna, también delimita el campo de la disciplina; la obra de Osler, *The Principles and Practice of Medicine*, contribuyó a establecer el concepto de medicina interna en el Nuevo Mundo; el libro de Harrison ha sido, por muchos años, el referente habitual en el ámbito de la medicina interna. Esta edición, en cambio, aspira a delimitar el campo de acción del internista, que no necesariamente equivale al de la Medicina Interna de Osler o Harrison. Los contenidos se definieron a partir de la práctica cotidiana de los internistas de México y fueron escritos por ellos mismos, sin el sesgo de la subespecialidad o, si se quiere, con el de la medicina interna general. Esto no tiene nada que ver con la profundidad del conocimiento, sino con el enfoque que privilegia al paciente sobre el órgano, el aparato o sistema o la enfermedad.

Este texto culmina un esfuerzo que la Asociación de Medicina Interna de México y el Consejo Mexicano de Medicina Interna han venido realizando desde hace varios años, y su índice corresponde con el temario que sirve de fundamento al

examen de certificación del Consejo Mexicano de Medicina Interna. A pesar de ello, no consideramos que su utilización se limite a los internistas mexicanos, pues aunque se basa en epidemiología mexicana, incorpora el conocimiento universal en relación con los problemas que describe.

El libro fue planeado pensando en los internistas y en los médicos que aspiran a serlo; sin embargo, también los estudiantes de medicina, los médicos generales y otros especialistas pueden encontrar en él una fuente de información valiosa. No pretende competir con los muy buenos libros de medicina interna que hay en el mercado, pues sus características son diferentes. Más que una recopilación enciclopédica de conocimientos, se enmarca en el enfoque del internista acerca de los problemas más prevalentes; más que un tratado exhaustivo, intenta ser un texto práctico; más que un libro ecuménico, tiene un punto de vista unitario alrededor del trabajo del internista; más que en la suma de las visiones reduccionistas de la subespecialidad, se centra en la visión integral de la medicina interna; más que pensar en la medicina interna como una suma de especialidades, la aborda como una especialidad en sí misma, única, indivisible y terminal.

LOS EDITORES

Prefacio a la segunda edición

Un indicador de la aceptación que tiene un texto es que logre nuevas ediciones. La segunda edición de *El internista* representa una respuesta al interés de los lectores, que han convertido el libro en una referencia nacional para la práctica de la medicina interna y significa una necesidad de información en el área. También otros países de habla hispana han mostrado su interés en esta obra.

Reeditar no significa reimprimir. Esta nueva edición es, sustancialmente, diferente de la primera. Conserva, desde luego, su estructura, orientación y sus límites, pero al ser la medicina interna una disciplina de rápida evolución, los contenidos tienen que ser distintos. Se actualizaron los capítulos, se adicionaron algunos y se modificó la ubicación de otros. Esencialmente, sin embargo, sigue siendo un libro que aspira a delimitar el campo de la medicina interna practicada por los internistas, escrito por los internistas, dirigido a ellos y pensado en función de sus responsabilidades profesionales. La medicina interna es un terreno de interés para los médicos generales, los especialistas de rama, los cirujanos y los teóricos; pero en este caso, la población objetivo es explícitamente quienes se desempeñan como internistas.

Este campo, en efecto está evolucionando, no sólo en cuanto a la actualidad científica y tecnológica, sino en sus mismos límites. Al surgir formalmente la especialidad en cuidados intensivos, una parte del cuerpo de conocimientos de la medicina interna fue sustraída; algo similar ha ocurrido con el desarrollo de las especialidades en urgencias y geriatría, si bien las tres —y otras más— pueden ser consideradas como variantes de la práctica de la medicina interna. Más recientemente ha surgido la propuesta de los "hospitalistas", que al menos fragmentarían la práctica de la medicina interna.

Partiendo de la idea de los internistas se atienden los problemas de salud de los adultos en proporción con su frecuencia, y el terreno profesional se va orientando hacia las enfermedades crónicas y su atención ambulatoria. El modelo de la enfermedad crónica supone diferencias sustanciales con el de la enfermedad aguda. En la enfermedad crónica, la educación del paciente es mucho más importante que la prescripción; el apego a la terapéutica tiene que lograrse a partir de una convicción de su importancia; al no curarse, los casos se van acumulando hasta dar la impresión de que se trata de una epidemia; suelen estar relacionadas con el envejecimiento de la población; requieren romper la dependencia del paciente con relación a su médico y propiciar la autonomía ante las decisiones cotidianas, muchas de ellas inéditas. No funcionan los preceptos de la enfermedad aguda, como son la atención esporádica, la prescripción como intervención fundamental del médico y el enfoque centrado en el padecimiento y no en el paciente.

Esta segunda edición de *El internista* pone a disposición de los lectores un material de apoyo para su práctica. Más que un texto para el estudio profundo de las enfermedades lo es para el auxilio en las decisiones cotidianas. De nuevo, no aspira a competir con los muy valiosos libros que recopilan más o menos exhaustivamente el conocimiento vigente en el área; éste, más bien, es un destilado que procesa tal conocimiento y los expresa en términos aplicables a la práctica diaria del especialista en medicina interna. Es, ciertamente, sólo una recopilación de información, seleccionada con base en las prioridades de los internistas, matizada por las experiencias de los autores; está en manos de los lectores que esta información se convierta en conocimiento.

Los EDITORES

Contenido

Directores de área.....v	Prefacio a la primera edición.....xix
Colaboradores.....vii	Prefacio a la segunda edición.....xxi

SECCIÓN I. Fundamentos de la práctica del internista.....1

*Directores de área: Manuel Ramlro H. — José Halabe Cherem
Alberto Lifshitz G. — Joaquín López Bárcena*

1. El razonamiento clínico.....3 <i>Joaquín López Bárcena</i>	6. Profesionalismo.....20 <i>Manuel Ramlro H.</i>
2. El internista y la medicina interna.....5 <i>Manuel Ramlro H.</i>	7. Medicina interna ambulatoria.....22 <i>Alberto Lifshitz G.</i>
3. Ética en medicina interna.....9 <i>Alberto Lifshitz G.</i>	8. Decisión terapéutica.....24 <i>Manuel Ramlro H.</i>
4. Medicina preventiva.....15 <i>José Halabe Cherem</i>	9. Medicina por evidencias.....26 <i>José Halabe Cherem</i>
5. Humanismo en medicina interna.....18 <i>Alberto Lifshitz G.</i>	

SECCIÓN II. Diabetes mellitus.....29

Director de área: Alberto C. Frati Munari

10. Diabetes mellitus y trastornos afines.....31 <i>Alberto C. Frati Munari — C. Raúl Ariza Andraca</i>	16. Infecciones y diabetes mellitus.....68 <i>C. Raúl Ariza Andraca — Alberto C. Frati Munari</i>
11. Clasificación de la diabetes mellitus.....36 <i>Alberto C. Frati Munari — C. Raúl Ariza Andraca</i>	17. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus ... 70 <i>Alberto C. Frati Munari — C. Raúl Ariza Andraca</i>
12. Tratamiento de la diabetes mellitus.....45 <i>Alberto C. Frati Munari — C. Raúl Ariza Andraca</i>	18. Retinopatía diabética.....76 <i>Alberto C. Frati Munari — C. Raúl Ariza Andraca</i>
13. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus ... 61 <i>Alberto C. Frati Munari — C. Raúl Ariza Andraca J. Rafael Olivera González</i>	19. Nefropatía diabética.....79 <i>C. Raúl Ariza Andraca — Alberto C. Frati Munari</i>
14. Hipoglucemia y alteraciones de la glucorregulación.....64 <i>C. Raúl Ariza Andraca — Alberto C. Frati Munari</i>	20. Neuropatía diabética.....83 <i>Alberto C. Frati Munari — C. Raúl Ariza Andraca</i>
15. Acidosis láctica.....66 <i>C. Raúl Ariza Andraca — Alberto C. Frati Munari</i>	21. Pie diabético.....89 <i>Alberto C. Frati Munari — C. Raúl Ariza Andraca</i>
	22. Diabetes y embarazo.....91 <i>Alberto C. Frati Munari — C. Raúl Ariza Andraca</i>

SECCIÓN III. Enfermedades de las glándulas endocrinas.....95

Directores de área: Miguel Ángel Arreola Pereyra — Oscar Saita Kamlnoi

23. Insuficiencia del eje hipotálamo-hipófisis.....97 <i>Oscar Saita Kamlnoi</i>	24. Acromegalia.....100 <i>Salvador Ibarra Montañez</i>

25. Hiperprolactinemia.....103 <i>José Vicente Rosas Barrientos</i>	36. Neoplasias suprarrenales.....145 <i>Raúl López Ledezma</i>
26. Síndromes poliúricos.....106 <i>Yolanda Téllez Patiño</i>	37. Hipogonadismo.....148 <i>Francisco Landeros González</i>
27. Tumores de la hipófisis.....108 <i>Germán Cerón Angeles</i>	38. Pubertad precoz.....152 <i>Amalia G. Mota Hernández</i>
28. Crecimiento tiroideo.....111 <i>David I. Santiago Antonio</i>	39. Ginecomastia.....156 <i>Miguel Ángel Arreóla Pereyra</i>
29. nódulo tiroideo solitario.....116 <i>Arturo Serrano López</i>	40. Síndromes de secreción hormonal ectópica.....158 <i>Salvador Ibarra Montañez</i>
30. Tiroiditis.....118 <i>Oscar Saita Kamlnof</i>	41. Síndromes endocrinos múltiples.....163 <i>David I Santiago Antonio</i>
31. Hipertiroidismo.....122 <i>José Hernández Rivera</i>	42. Síndrome de talla baja.....167 <i>Francisco Moreno Rodríguez — Antonio Cruz Estrada</i>
32. Hipotiroidismo.....129 <i>Fernando Suárez Sánchez</i>	43. Osteoporosis.....169 <i>Oscar Saita Kamlnof</i>
33. Neoplasias tiroideas.....135 <i>Miguel Ángel Arreóla Pereyra</i>	44. Hiperaldosteronismo.....175 <i>Alberto Trejo González</i>
34. Insuficiencia suprarrenal.....139 <i>Francisco Iriarte Cabrera</i>	45. Hiperparatiroidismo.....178 <i>Federico Díaz Avila</i>
35. Hiper cortisolismo.....141 <i>Salvador Ibarra Montañez</i>	46. Interacciones del sistema nervioso, endocrino e inmunitario.....181 <i>Oscar Saita Kamlnof</i>

SECCIÓN iv. Desnutrición.....183

Director de área: Alfonso Fajardo Rodríguez

47. Obesidad.....185 <i>Alfonso Fajardo Rodríguez</i> <i>Herlinda Bello Villalobos</i> <i>Gabriel González Avila</i>	49. Desnutrición en el paciente hospitalizado.....200 <i>Cuahtémoc A. Gálvez Vélez</i>
48. Pérdida de peso.....197 <i>Alfonso Fajardo Rodríguez — Ernesto Jiménez Pardo</i>	50. Apoyo nutricional especializado.....209 <i>Alfonso Fajardo Rodríguez — Gabriel González Avila</i>

SECCIÓN v. Hipertensión arterial.....215

Director de área: Alberto F. Rubio Guerra

51. Concepto, clasificación y diagnóstico.....217 <i>César G. Calvo Vargas</i>	55. Hipertensión arterial en poblaciones especiales....240 <i>Germán Vargas Ayala — Alberto F. Rubio Guerra</i>
52. Fisiopatología de la hipertensión arterial sistémica.....224 <i>Marcos Taché Turque — Jaime Díaz Gozzer</i>	56. Protección al órgano blanco en el paciente hipertenso.....245 <i>Leticia Rodríguez López — Alberto F. Rubio Guerra</i>
53. Hipertensión arterial sistémica secundaria.....229 <i>José Juan Lozano Nuevo</i>	57. Tratamiento de la hipertensión arterial.....249 <i>Alberto F. Rubio Guerra</i>
54. Evaluación integral del paciente hipertenso.....237 <i>Juan Luis Salgado Loza</i>	

SECCIÓN vi. Aterosclerosis.....257

Director de área: Germán Luna Castaños

58. Aterosclerosis.....259 <i>Germán Luna Castaños — Ricardo Jara Espino</i>	59. Dislipidemias.....266 <i>Germán Luna Castaños — Ricardo Jara Espino</i>

SECCIÓN VII. Enfermedades del corazón y de los vasos.....273

Director de área: Haiko Nellen Hummel

60. Insuficiencia cardíaca congestiva..... 275 <i>Haiko Nellen Hummel</i>	70. Miocardiopatía restrictiva..... 338 <i>Dolores Mino León</i>
61. Cardiopatía isquémica..... 286 <i>Adolfo Chávez Negrete</i>	71. Miocardiopatía hipertrófica..... 339 <i>Dolores Mino León - Salvador Villazón</i>
62. Infarto del miocardio..... 294 <i>Adolfo Chávez Negrete</i>	72. Miocarditis..... 341 <i>Sergio A. Islas Andrade</i>
63. Cardiopatía valvular reumática..... 300 <i>Ma. Eugenia Galván Plata</i>	73. Tromboembolia pulmonar..... 343 <i>Fernando Laredo Sánchez</i>
64. Cardiopatía hipertensiva pulmonar crónica (cor pulmonale crónico)..... 313 <i>Miguel Malvárez Valdez</i>	74. Pericarditis aguda..... 347 <i>Blanca A. Chong Martínez</i>
65. Cardiopatía hipertensiva..... 319 <i>César Rivera Benítez</i>	75. Taponamiento cardíaco..... 349 <i>Cristóbal L. Díaz Sánchez</i>
66. Coartación aórtica..... 325 <i>Adolfo Chávez Negrete</i>	76. Alteraciones del ritmo y de la conducción..... 352 <i>Haiko Nellen Hummel</i>
67. Cardiopatías congénitas..... 326 <i>Ismael Ayala Hernández</i>	77. Trombosis venosa..... 370 <i>Alfonso Vega Yáñez</i>
68. Aneurisma aórtico..... 331 <i>César Rivera Benítez</i>	78. Insuficiencia venosa crónica..... 374 <i>Fernando Laredo Sánchez</i>
69. Miocardiopatía dilatada..... 336 <i>Dolores Mino León</i>	79. Insuficiencia arterial de las extremidades..... 377 <i>Graciela E. Castro Narro</i>

SECCIÓN VIII. Enfermedades de los riñones y de las vías urinarias.....385

Directores de área: José Halabe Cherem — Fernando Laredo Sánchez

80. Hematuria..... 387 <i>Miguel G. Flores Padilla</i>	90. Poliquistosis renal..... 450 <i>Enrique Romero-Romero — Antonio Jacobo Méndez</i>
81. Proteinuria..... 391 <i>Ma. Eugenia Galván Plata</i>	91. Infecciones de vías urinarias..... 452 <i>Silvia M.A. Corona López Enrique González Montoya</i>
82. Síndrome nefrótico..... 394 <i>Blanca A. Chong Martínez</i>	92. Pielonefritis crónica..... 462 <i>Graciela E. Castro Narro — José Malagón Rangel Ismael Ayala Hernández</i>
83. Hidronefrosis..... 398 <i>Ma. Eugenia Galván Plata</i>	93. Prostatitis..... 466 <i>Arturo Líscher Halpert</i>
84. Insuficiencia renal crónica..... 401 <i>Julián MacGregor Gooch</i>	94. Litiasis renal..... 468 <i>Gregorio García González — H. Ariel Pérez Muñoz</i>
85. Insuficiencia renal aguda..... 425 <i>Julián MacGregor Gooch</i>	95. Nefropatía obstructiva..... 470 <i>Gregorio García González — H. Ariel Pérez Muñoz</i>
86. Glomerulopatías primarias..... 433 <i>H. Ariel Pérez Muñoz — Gregorio García González</i>	96. Carcinoma de próstata..... 473 <i>Cristóbal L. Díaz Sánchez</i>
87. Glomerulopatías secundarias..... 438 <i>Adolfo Chávez Negrete</i>	97. Carcinoma renal..... 476 <i>Cristóbal L. Díaz Sánchez</i>
88. Glomerulonefritis rápidamente progresiva..... 442 <i>H. Ariel Pérez Muñoz — Gabriel Flores Montiel</i>	98. Carcinoma de vejiga..... 479 <i>Sergio A. Islas Andrade</i>
89. Nefrotoxicidad por fármacos..... 444 <i>Ma. Teresa Than Gómez</i>	

SECCIÓN IX. Enfermedades del aparato digestivo.....483

Directora de área: Ma. Guadalupe Castro Martínez

99. Ictericia.....485	115. Hemorroides.....557
Ma. Guadalupe Castro Martínez	Alpha Escamilla Ruiz — Efrén A. Ledezma Rocher
F. Javier Conde Mora	
100. Hipertensión portal.....490	116. Fisuras y fistulas anales.....559
Ma. Guadalupe Castro Martínez	Efrén A. Ledezma Rocher — Alpha Escamilla Ruiz
Gonzalo Rodríguez Venegas	
101. Ascitis.....495	117. Colecistitis.....562
Román Rosales Aviles — Salvador Estrada	Roberto López Espinosa
102. Hemorragia de tubo digestivo alto.....501	118. Litiasis biliar.....566
Raymundo F. Rodríguez Badillo	Isidro Ramírez Franco — Marco A. Valladares Lepine
103. Hemorragia de tubo digestivo bajo.....506	119. Pancreatitis aguda.....569
Ruperto Martínez Mata	Ruperto Martínez Mata
104. Estreñimiento.....511	120. Pancreatitis crónica.....578
Víctor Hugco Córdova Pluma	Ruperto Martínez Mata
105. Disfagia.....515	121. Hepatitis alcohólica.....582
Ma. Guadalupe Castro Martínez	Román Rosales Aviles — Salvador Estrada
Efrén A. Ledezma Rocher	
106. Enfermedad por reflujo esofagogástrico.....518	122. Hepatitis viral aguda.....586
Martín A. Herrera Cornejo	Joaquín López Bárcena
107. Gastritis.....523	123. Hepatitis crónica.....592
Martín A. Herrera Cornejo — Juan José Indaberea U.	Ma. Guadalupe Castro Martínez
108. Úlcera péptica.....530	Jesús Aguilar Aguilar — Rolando Heras Martini
Gabriela Liceaga Craviotto — René Burlón Cuellar	
109. Absorción intestinal deficiente.....537	124. Cirrosis hepática.....597
Antonio González Chávez	Elvira G. Alexanderson Rosas
Ma. Guadalupe Castro Martínez	Jaime Camacho Aguilera — Antonio González Chávez
110. Enfermedad vascular del intestino.....540	125. Cáncer de esófago.....602
Martín A. Herrera Cornejo — Raúl López Ledezma	Germán Luna Castaños — Sandra Treviño
111. Enfermedad de Crohn.....543	126. Carcinoma gástrico.....604
Ma. Guadalupe Fabián San Miguel	Araceli Arrijoja Guerrero
112. Colitis ulcerativa.....546	127. Cáncer colorrectal.....609
Ma. Guadalupe Fabián San Miguel	Virginia Velasco Díaz
113. Colon irritable.....549	128. Cáncer de vesícula y vías biliares.....613
Víctor Hugco Córdova Pluma	Efrén A. Ledezma Rocher
114. Enfermedad diverticular del colon.....554	129. Carcinoma de páncreas.....616
Leobardo Farias Mayen — Marco A. Valladares Lepine	Pedro I. Yáñez Cardoso
	130. Cáncer de Hígado.....620
	Miguel Ángel Rincón Avila — Efrén A. Ledezma Rocher

SECCIÓN X. Enfermedades broncopulmonares.....625

Director de área: Julián Espinosa Rey

131. Hemoptisis.....627	135. Empiema.....640
Roberto M. Nava Kuri — Julián Espinosa Rey	José Manuel San Román Buenfil
132. Neumotorax.....630	136. nódulo pulmonar solitario.....643
José F. González Martínez — Julián Espinosa Rey	Antonio Cruz Estrada
133. Derrame pleural.....632	Julián Espinosa Rey
Julián Espinosa Rey	Joaquín López Bárcena
Ma. del Carmen Cedillo Pérez	
Joaquín López Bárcena	137. Neumonías.....646
134. Bronquiectasias.....637	Joaquín López Bárcena — Ruperto Martínez Mata
Roberto M. Nava Kuri — Julián Espinosa Rey	138. Bronquitis aguda.....653
	Virginia Sánchez Hernández — Norberto J. Flores Díaz

139.	Bronquitis crónica 655	144.	Absceso pulmonar 672
	<i>Virginia Sánchez Hernández — Norberto J. Flores Díaz</i>		<i>José Antonio García García</i>
140.	Enfísema pulmonar 659		<i>Julián Espinosa Rey</i>
	<i>Antonio Cruz Estrada</i>		<i>Joaquín López Bárcena</i>
	<i>Francisco Moreno Rodríguez</i>	145.	Tuberculosis pulmonar 678
	<i>Julián Espinosa Rey</i>		<i>César Rivera Benítez — Julián Espinosa Rey</i>
141.	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 663	146.	Asma bronquial 692
	<i>José F. González Martínez</i>		<i>Julián Espinosa Rey</i>
	<i>Julián Espinosa Rey</i>		<i>Ma. Luisa Orduña Garrido</i>
	<i>Joaquín López Bárcena</i>		<i>Joaquín López Bárcena</i>
142.	Insuficiencia respiratoria aguda 666	147.	Cáncer de pulmón 696
	<i>/I. Humberto Arcos Correa</i>		<i>Ignacio León Paoletti</i>
	<i>Julián Espinosa Rey</i>		<i>Ricardo Jara Espino</i>
	<i>Joaquín López Bárcena</i>		<i>Julián Espinosa Rey</i>
143.	Insuficiencia respiratoria crónica 669		
	<i>/I. Humberto Arcos Correa</i>		
	<i>Julián Espinosa Rey</i>		
	<i>Joaquín López Bárcena</i>		

SECCIÓN xi. **Enfermedades del sistema nervioso.....705**

Director de área: Manuel Ramiro H.

148.	Cefalea 707	163.	Esclerosis lateral amiotrófica 760
	<i>Yolanda Téllez Patiño</i>		<i>Asisclo J. Villagómez Ortiz — Jesús R. García Flores</i>
149.	migraña.....709	164.	mlastenia gravis..... 763
	<i>Yolanda Téllez Patiño</i>		<i>Asisclo J. Villagómez Ortiz</i>
150.	Cefalea tensional 713	165.	Convulsiones..... 767
	<i>David I. Santiago Antonio</i>		<i>Manuel Ramiro H.</i>
151.	Otras formas de cefalea 717		<i>Yolanda Téllez Patiño</i>
	<i>David I. Santiago Antonio</i>		<i>Amelia S. García-Vega</i>
152.	Vértigo..... 719	166.	Neoplasias del sistema nervioso central 777
	<i>José Luis Alaki Blancas — Ricardo Juárez Ocaña</i>		<i>Manuel Ramiro H. — Miguel Ángel Arreola Pereyra</i>
153.	Disfasia y afasia 723	167.	Traumatismo craneoencefálico 788
	<i>Héctor M. González Santoyo</i>		<i>Asisclo J. Villagómez Ortiz — Carlos Lijtzain S.</i>
154.	Parálisis facial..... 726	168.	Neuropatías..... 794
	<i>Eloy Medina Ruiz</i>		<i>Asisclo J. Villagómez Ortiz — Jesús R. García Flores</i>
155.	Demencia 728	169.	Síndrome de Guillain-Barré..... 797
	<i>Guillermo Berlanga Fernández de Córdoba</i>		<i>Asisclo J. Villagómez Ortiz</i>
	<i>Manuel Ramiro H.</i>		<i>Mario G. Hernández Yáñez</i>
156.	Trastornos de la memoria 735	170.	Enfermedad vascular cerebral..... 800
	<i>Víctor de la Garza</i>		<i>Manuel Ramiro H.</i>
157.	Estupor y coma 738		<i>David I. Santiago Antonio</i>
	<i>Elvira G. Alexanderson Rosas</i>		<i>Fernando Lavalle González</i>
	<i>Antonio González Chávez</i>	171.	Enfermedad por priones..... 821
158.	Encefalopatía metabólica..... 742		<i>Octavio Curiel Hernández</i>
	<i>Elvira G. Alexanderson Rosas</i>	172.	Meningitis bacteriana 823
	<i>Antonio González Chávez</i>		<i>José Luis Fuentes-Alien</i>
159.	Enfermedad de Parkinson..... 747		<i>Patricio Aparicio Soto</i>
	<i>Víctor de la Garza — Ricardo Juárez Ocaña</i>		<i>Ignacio Cavildo Bernal</i>
160.	Úlceras por decúbito..... 751		<i>Luis Casanova Cardiel</i>
	<i>José Luis Akaki Blancas — Ricardo Juárez Ocaña</i>	173.	Meningitis tuberculosa 827
161.	Hipertensión intracraneal..... 752		<i>Patricio Aparicio Soto</i>
	<i>Miguel Ángel Arreola Pereyra</i>		<i>Ignacio Cavildo Bernal</i>
162.	Esclerosis múltiple..... 755		<i>José Luis Fuentes-Alien</i>
	<i>Ricardo Juárez Ocaña — Mario G. Hernández Yáñez</i>	174.	Meningoencefalitis viral 829
			<i>Leopoldo Nieto C.</i>

SECCIÓN XII. Enfermedades psiquiátricas.....835

Director de área: Ricardo Juárez Ocaña

175. Depresión.....837	181. Farmacodependencia.....873
<i>Ricardo Juárez Ocaña — Fernando Lavalle González</i>	<i>Germán Vargas Ayala</i>
176. Ansiedad.....847	<i>Ricardo Juárez Ocaña</i>
<i>Ricardo Juárez Ocaña</i>	<i>Laura A. Luckie Duque</i>
177. Esquizofrenia.....854	182. Trastornos del sueño.....879
<i>Raquel Méndez Reyes — Adrián E. Sánchez Solís</i>	<i>Laura A. Luckie Duque</i>
178. Suicidio.....859	183. Trastornos psicosomáticos.....884
<i>Laura A. Luckie Duque — Ricardo Juárez Ocaña</i>	<i>Adrián E. Sánchez Solís — Ricardo Juárez Ocaña</i>
179. Anorexia y bulimia.....863	184. Trastornos psicosexuales.....891
<i>Rogelio Zacarías Castillo</i>	<i>Rogelio Zacarías Castillo</i>
180. Alcoholismo.....867	
<i>Laura A. Luckie Duque</i>	
<i>Germán Vargas Ayala</i>	
<i>Ricardo Juárez Ocaña</i>	

SECCIÓN XIII. Problemas que requieren atención urgente.....895

Director de área: Asisclo J. Villagómez Ortiz

185. Desequilibrio hidroelectrolítico.....896	192. Intoxicación por depresores del sistema nervioso central.....934
<i>José Manuel Conde Mercado</i>	<i>Ricardo Guzmán Gómez</i>
186. Trastornos del equilibrio acidobásico.....905	193. Intoxicación por plomo.....939
<i>Jorge A. Castañón González</i>	<i>Félix Rojas Cruz — Raquel Méndez Reyes</i>
187. Estado de choque.....912	194. Otras intoxicaciones.....942
<i>Asisclo J. Villagómez Ortiz — Amelia S. García-Vega</i>	<i>Félix Rojas Cruz — Asisclo J. Villagómez Ortiz</i>
188. Abdomen agudo.....919	195. Politraumatismo.....945
<i>Antonio González Chávez</i>	<i>Raquel Méndez Reyes — Ricardo Guzmán Gómez</i>
<i>Judith Delgado Yépez</i>	196. Quemaduras.....948
<i>Graciela E. Alexanderson Rosas</i>	<i>Jorge A. Castañón González</i>
189. Intoxicación aguda por alcohol.....925	197. Ahogamiento.....951
<i>Antonio González Chávez</i>	<i>Manuel Poblano Morales</i>
<i>Adela Flores Espinoza</i>	<i>José Manuel Conde Mercado</i>
<i>Graciela E. Alexanderson Rosas</i>	198. Neumonía por aspiración.....955
190. Síndrome de supresión.....927	<i>Félix Rojas Cruz — Asisclo J. Villagómez Ortiz</i>
<i>Raquel Méndez Reyes — Hilda Basilio Badillo</i>	
191. Intoxicaciones.....931	
<i>Félix Rojas Cruz — Asisclo J. Villagómez Ortiz</i>	

SECCIÓN XIV. Infecciones.....959

Director de área: José Luis Fuentes-Alien

199. Síndrome febril.....961	203. Uretritis gonocócica y no gonocócica.....976
<i>Luis Casanova Cardiel</i>	<i>Eddie A. León Juárez — José Luis Fuentes-Alien</i>
200. Fiebre de origen oscuro.....963	204. Sífilis.....978
<i>Alberto Lifshitz G.</i>	<i>Eddie A. León Juárez — José Luis Fuentes-Alien</i>
201. Infecciones en pacientes inmunodeficientes.....966	205. Erisipela y celulitis.....981
<i>Eduardo Mateos García — Jesús E. Gaytán Martínez</i>	<i>César Rivera Benítez</i>
202. Sepsis y síndrome de reacción inflamatoria sistémica.....972	206. Fiebre tifoidea y salmonelosis.....985
<i>Jorge A. Castañón González</i>	<i>José Luis Fuentes-Alien</i>
	<i>Patricio Aparicio Soto</i>
	<i>Ignacio Cavildo Bernal</i>

207. Gastroenteritis.....	992	223. Coccidiodomycosis.....	1084
<i>Luis Casanova Cardiel</i>		<i>Silvia M.A. Corona López</i>	
208. Shigelosis.....	996	<i>Patricio Aparicio Soto</i>	
<i>Luis Casanova Cardiel</i>		224. Candidiasis.....	1086
209. Brucelosis.....	999	<i>Jesús E. Gaytán Martínez</i>	
<i>Patricio Aparicio Soto</i>		<i>Eduardo Mateos García</i>	
210. Tétanos.....	1002	<i>Ignacio Cavildo Bernal</i>	
<i>Marco Antonio Santillán Verde</i>		225. Giardiasis.....	1090
211. Endocarditis infecciosa.....	1006	<i>Eduardo Mateos García — Jesús E. Gaytán Martínez</i>	
<i>Luis Casanova Cardiel — Patricio Aparicio Soto</i>		226. Helmintiasis.....	1092
212. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.....	1012	<i>Muslim Schabib Hany — Alfredo Badager Lozano</i>	
<i>Luis Casanova Cardiel</i>		227. Amlbiasis intestinal.....	1096
<i>Eddie A. León Juárez</i>		<i>Luis Casanova Cardiel</i>	
<i>José Luis Fuentes-Alien</i>		228. Amlbiasis hepática.....	1101
213. Infecciones por citomegalovirus.....	1043	<i>Luis Casanova Cardiel</i>	
<i>Eduardo Mateos García — Jesús E. Gaytán Martínez</i>		229. Cisticercosis.....	1104
214. Mononucleosis infecciosa.....	1048	<i>Carlos Pérez Gallardo</i>	
<i>José Luis Fuentes-Alien — Ignacio Cavildo Bernal</i>		230. Triquinosis.....	1106
215. Infección por virus del herpes simple.....	1052	<i>Juan José Terrazas Estrada — Ignacio Cavildo Bernal</i>	
<i>Patricio Aparicio Soto — José Luis Fuentes-Alien</i>		231. Leishmaniasis.....	1108
216. Herpes zoster.....	1055	<i>Luis Casanova Cardiel</i>	
<i>Ignacio Cavildo Bernal — José Luis Fuentes-Alien</i>		232. Paludismo.....	1111
217. Dengue.....	1058	<i>Alfonso Flores Sobrevilla — Ignacio Cavildo Bernal</i>	
<i>Alfonso Flores Sobrevilla — Patricio Aparicio Soto</i>		233. Toxoplasmosis.....	1115
218. Tuberculosis genitourinaria.....	1065	<i>Juan José Terrazas Estrada — Ignacio Cavildo Bernal</i>	
<i>Ricardo Figueroa Damlán</i>		234. Escabiasis.....	1118
219. Tuberculosis miliar.....	1069	<i>J. Rogelio Avendaño Castellanos</i>	
<i>Daniel Rodríguez Parga — José Luis Fuentes-Alien</i>		235. Pediculosis.....	1121
220. Otras formas de tuberculosis.....	1075	<i>J. Rogelio Avendaño Castellanos</i>	
<i>Ricardo Figueroa Damlán</i>		236. Micosis superficiales.....	1124
221. Criptococosis.....	1079	<i>Luis Casanova Cardiel</i>	
<i>Patricio Aparicio Soto</i>		237. Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	1127
222. Histoplasmosis.....	1082	<i>Luis Casanova Cardiel</i>	
<i>Patricio Aparicio Soto — José Luis Fuentes-Alien</i>		<i>Norberto J. Flores Díaz</i>	
		<i>Joaquín López Bárcena</i>	

SECCIÓN XV. Enfermedades articulares.....1135

Director de área: Enrique Romero-Romero

238. Bursitis.....	1137	243. Osteoartritis.....	1155
<i>Enrique Romero-Romero</i>		<i>Salvador Estrada Zepeda</i>	
239. Lumbalgia.....	1139	244. Gota.....	1165
<i>Enrique Romero-Romero</i>		<i>Salvador Estrada Zepeda</i>	
240. Fibromialgia.....	1144	245. Artritis infecciosa.....	1173
<i>Enrique Romero-Romero</i>		<i>Sigfrido Rangel Frausto</i>	
241. Síndrome de fatiga crónica.....	1148	246. Artritis traumática.....	1176
<i>Ma. Guadalupe Fabián San Miguel</i>		<i>Sigfrido Rangel Frausto</i>	
<i>Víctor Hugo Córdova Pluma</i>			
242. Hernia de disco intervertebral.....	1151		
<i>Enrique Romero-Romero</i>			

SECCIÓN XVI. Enfermedades del tejido conjuntivo.....11 79

Director de área: C. Raúl Ariza Andraca

247. Fenómeno de Raynaud.....1181 <i>Felipe Iniestra Flores — C. Raúl Ariza Andraca</i>	252. Lupus eritematoso generalizado.....1201 <i>C. Raúl Ariza Andraca — Alejandra Florenzano García</i>
248. Síndromes vasculíticos.....1183 <i>Olga L. Vera Lastra</i>	253. Dermatopolimiositis.....1208 <i>Alejandra Florenzano García C. Raúl Ariza Andraca</i>
249. Síndrome de Sjögren.....1191 <i>Moisés Casarrubias Ramírez</i>	254. Esclerosis sistémica.....1211 <i>Olga L. Vera Lastra</i>
250. Espondiloartropatías seronegativas.....1193 <i>Arturo Gayosso Rivera Alejandra Florenzano García C. Raúl Ariza Andraca</i>	255. Síndromes de sobreposición.....1215 <i>Felipe Iniestra Flores — C. Raúl Ariza Andraca</i>
251. Artritis reumatoidea.....1197 <i>C. Raúl Ariza Andraca — Alberto C. Frati Munari Alejandra Florenzano García</i>	256. Artritis reactiva.....1217 <i>Alberto C. Frati Munari — C. Raúl Ariza Andraca</i>
	257. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.....1220 <i>C. Raúl Ariza Andraca — Alberto C. Frati Munari</i>

SECCIÓN XVII. Enfermedades de la sangre y de los tejidos linfoides y hematopoyético.....1225

Director de área: Humberto A. Pérez Muñoz

258. Anemia.....1227 <i>Carlos Bazán Pérez — Rubén Aldrete Vázquez</i>	270. Coagulación intravascular diseminada.....1275 <i>Gabriel Flores Montiel — Humberto A. Pérez Muñoz</i>
259. Anemia por deficiencia de hierro.....1236 <i>Carlos Bazán Pérez — Rubén Aldrete Vázquez</i>	271. Hemocromatosis hereditaria.....1278 <i>Humberto A. Pérez Muñoz Gregorio García González</i>
260. Anemia hemolítica.....1240 <i>Carlos Bazán Pérez — Rubén Aldrete Vázquez</i>	272. Porfirias.....1280 <i>Humberto A. Pérez Muñoz Gregorio García González</i>
261. Anemia aplásica.....1244 <i>Carlos Bazán Pérez — Rubén Aldrete Vázquez</i>	273. Leucemias agudas.....1284 <i>Enrique González Montoya Silvia M.A. Corona López</i>
262. Esplenomegalia e hipersplenismo.....1248 <i>Rubén Aldrete Vázquez — Carlos Bazán Pérez</i>	274. Leucemias crónicas.....1288 <i>Enrique González Montoya Silvia M.A. Corona López</i>
263. Policitemia.....1252 <i>Rubén Aldrete Vázquez — Carlos Bazán Pérez</i>	275. Enfermedad de Hodgkin.....1292 <i>Enrique González Montoya Silvia M.A. Corona López</i>
264. Leucocitosis.....1255 <i>Rubén Aldrete Vázquez — Carlos Bazán Pérez</i>	276. Linfomas no Hodgkin.....1296 <i>Silvia M.A. Corona López Enrique González Montoya Joaquín López Barcena Juan José Indaberea</i>
265. Leucopenia.....1258 <i>Rubén Aldrete Vázquez — Carlos Bazán Pérez</i>	277. Otros trastornos linfoproliferativos.....1301 <i>Silvia M.A. Corona López Enrique González Montoya</i>
266. Eosinofilia.....1260 <i>Rubén Aldrete Vázquez Carlos Bazán Pérez</i>	278. Mieloma múltiple.....1304 <i>Silvia M.A. Corona López Enrique González Montoya Sergio R. Salinas Salazar</i>
267. Trombocitosis.....1263 <i>Rubén Aldrete Vázquez Carlos Bazán Pérez</i>	
268. Trombocitopenia.....1266 <i>Rubén Aldrete Vázquez Carlos Bazán Pérez</i>	
269. Defectos de la coagulación.....1271 <i>Humberto A. Pérez Muñoz Gregorio García González</i>	

SECCIÓN XVIII. Enfermedades de la piel.....1309

Directora de área: Ma. Guadalupe Fabián San Miguel

279. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas.....1311 <i>Ma. Guadalupe Fabián San Miguel</i> <i>Hilda Hidalgo Loperena</i>	286. Pénfigo.....1331 <i>Lileana Acosta Cobos — Carlos Bazán Pérez</i>
280. Eritema nudoso.....1316 <i>Ma. Guadalupe Castro Martínez</i> <i>Ma. Guadalupe Fabián San Miguel</i>	287. Dermatitis por contacto.....1333 <i>Antonio González Chávez</i> <i>María S.J. Quiñones Alvarez</i> <i>Graciela E. Alexanderson Rosas</i>
281. Acné.....1318 <i>Ma. Guadalupe Fabián San Miguel</i> <i>Francisco Higuera Ramírez</i>	288. Dermatitis por medicamentos.....1336 <i>Antonio González Chávez</i> <i>Laura C. Juárez Maldonado</i> <i>Graciela E. Alexanderson Rosas</i>
282. Anafilaxis.....1322 <i>Graciela E. Alexanderson Rosas</i> <i>María Santa Alvarez</i> <i>María S.J. Quiñones Alvarez</i> <i>Antonio González Chávez</i>	289. Psoriasis.....1338 <i>Víctor Hugo Córdova Pluma</i>
283. Dermatitis atópica.....1324 <i>Graciela E. Alexanderson Rosas</i> <i>Alex Aguirre Hernández — Antonio González Chávez</i>	290. Eritrodermia.....1341 <i>Ma. Guadalupe Fabián San Miguel</i>
284. Urticaria y angioedema.....1326 <i>Graciela E. Alexanderson Rosas</i> <i>Mario Meza Alvarado — Antonio González Chávez</i>	291. Melanoma.....1344 <i>Ma. del Carmen Cedillo Pérez</i>
285. Eritema multiforme.....1329 <i>Roberto Cortés Franco — Carlos Bazán Pérez</i>	292. Carcinoma basocelular.....1346 <i>Ma. del Carmen Cedillo Pérez</i>
	293. Carcinoma espinocelular.....1348 <i>Ma. del Carmen Cedillo Pérez</i>
	294. Sarcoma de Kaposi.....1350 <i>Ma. del Carmen Cedillo Pérez</i>

SECCIÓN XIX. Enfermedades de los ojos.....1354

Director de área: Rolando Heras Martini

295. Uveítis.....1355 <i>Rolando Heras Martini</i>	298. Enfermedad vascular ocular.....1363 <i>Rolando Heras Martini</i>
296. Conjuntivitis.....1357 <i>Rolando Heras Martini</i>	299. Cataratas.....1366 <i>Rolando Heras Martini</i>
297. Glaucoma.....1361 <i>Rolando Heras Martini</i>	

SECCIÓN XX. Enfermedades de los oídos, la nariz y la garganta.....1369

Director de área: Joaquín López Barcena

300. Epistaxis.....1371 <i>Roberto López Espinosa</i>	305. Faringoamigdalitis.....1384 <i>Eduardo Chuquiure Valenzuela</i>
301. Tinnitus.....1373 <i>Guillermo Cabrera Alvarez</i>	306. Otitis media.....1386 <i>David Gómez Escamilla</i>
302. Hipoacusia.....1376 <i>Pedro I. Yáñez Cardoso</i>	307. Sinusitis.....1390 <i>Araceli Arrijo Guerrero</i>
303. Rinitis alérgica.....1379 <i>Hugo Rojas Vázquez</i>	308. Laringitis.....1394 <i>Luis Alberto Lasses y Ojeda</i>
304. Laberintitis aguda no supurativa.....1382 <i>José Luis Huerta Suárez</i>	309. Cáncer de laringe.....1399 <i>Rodolfo Cano Jiménez</i>

SECCIÓN XXI. Enfermedades del aparato genital femenino.....1403

Director de área: Sergio Fiorelli Rodríguez

310. Preeclampsia-eclampsia.....1405 <i>Enrique García Cáceres</i>	315. Aborto séptico.....1430 <i>Héctor J. Alfaro Rodríguez</i>
311. Hiperemesis gravídica.....1412 <i>Jesús Benítez de la Garza</i>	316. Vulvovaginitis.....1437 <i>José millian Calvillo</i>
312. Menopausia.....1415 <i>Juan Carlos Valladares Martínez</i>	317. Cancer de mama.....1442 <i>Gabriel González Avila — Alfonso Fajardo Rodríguez</i>
313. Amenorrea.....1418 <i>Sergio Fiorelli Rodríguez</i>	318. Cancer de ovario.....1449 <i>Francisco Zapote Martínez</i>
314. Anticoncepción.....1424 <i>Silvia E. Figueroa Giles</i>	319. Cancer cervicouterino.....1455 <i>Alfonso Fajardo Rodríguez</i> <i>David I. Santiago Antonio</i>

SECCIÓN XXII. Enfermedades neoplásicas no clasificadas.....1461

Director de área: Manuel A. Soto Hernández

320. Atención del enfermo con cancer termnal.....1463 <i>Jorge A. Torres Pérez</i>	323. Sarcomas de partes blandas.....1472 <i>J. Manuel Barrueta Alegría</i>
321. Síndromes paraneoplásicos.....1466 <i>Manuel A. Soto Hernández</i>	324. Cancer de testículo.....1477 <i>J. Manuel Barrueta Alegría</i>
322. Metástasis pulmonares.....1469 <i>Jorge A. Torres Pérez</i>	325. Cancer metastásico de origen primario desconocido.....1481 <i>Manuel A. Soto Hernández</i>

SECCIÓN XXIII. Geriatría.....1485

Directores de área: Luis E. Alvarado Moctezuma - Alberto Lifshitz C.

326. Generalidades.....1487 <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i>	332. Abdomen agudo.....1500 <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i>
327. Inotrópicos.....1489 <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i> <i>Juan A. Torres Castellón</i>	333. Neumonía.....1502 <i>Alberto Lifshitz G.</i>
328. Antiinflamatorios no esteroideos.....1492 <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i> <i>Agustín Acevedo Patrón</i>	334. Delirium y demencia.....1503 <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i>
329. Diuréticos y antihipertensores.....1494 <i>Alberto Lifshitz G.</i>	335. Depresión.....1509 <i>Alberto Lifshitz G.</i>
330. Antibióticos.....1496 <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i> <i>Rosa María Cortés González</i>	336. Apoyo nutricio.....1511 <i>Rosa María Cortés González</i> <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i>
331. Antiarrítmicos.....1498 <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i> <i>Juan A. Torres Castellón</i>	337. Medicina física y rehabilitación.....1515 <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i>

SECCIÓN xxiv. Epidemiología clínica.....1519

Director de área: Niels H. Wachter

338. Medición y normalidad.....1521 <i>Dolores mlno León — Niels H. Wachter</i>	339. Causalidad.....1526 <i>Juan Garduño Espinosa</i>

340.	El valor diagnóstico de una prueba	1530	342.	Pronóstico.....	1542
	<i>Sigfrido Rangel Frausto</i>			<i>Juan O. Talavera Piña</i>	
341.	Tratamiento.....	1536	343.	La síntesis de la evidencia	1547
	<i>Niels H. Wacher</i>			<i>Niels H. Wacher</i>	
índice alfabético.....					1553

Sección I

Fundamentos de la práctica del internista

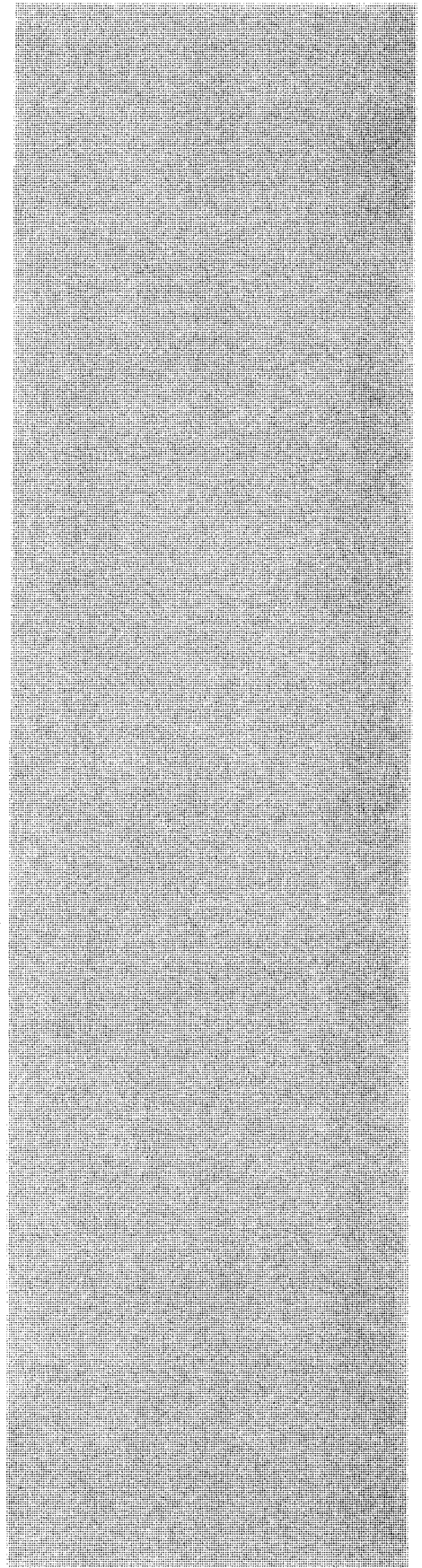
Directores de área:

Manuel Ramlro H. - José Halabe Cherem

Alberto Lifshitz C. -Joaquín López Bárcena



1. EL RAZONAMIENTO CLÍNICO <i>Joaquín López Bárcena</i>	6. PROFESIONALISMO <i>Manuel Ramlro H.</i>
2. EL INTERNISTA Y LA MEDICINA INTERNA <i>Manuel Ramlro H.</i>	7. MEDICINA INTERNA AMBULATORIA <i>Alberto Lifshitz C.</i>
3. ETICA EN MEDICINA INTERNA <i>Alberto Lifshitz C.</i>	8. DECISIÓN TERAPÉUTICA <i>Manuel Ramlro H.</i>
4. MEDICINA PREVENTIVA <i>José Halabe Cherem</i>	9. MEDICINA POR EVIDENCIAS <i>José Halabe Cherem</i>
5. HUMANISMO EN MEDICINA INTERNA <i>Alberto Lifshitz C.</i>	



1 ■ El razonamiento clínico

Joaquín López Bárcena

La habilidad que caracteriza al internista es el *razonamiento clínico*. Esta destreza por lo general corresponde a la forma en que el especialista piensa y procede en medicina interna cuando hace frente a problemas de atención médica, y es el procedimiento que utiliza para tomar decisiones.

Este modo de proceder es lo que distingue a la actividad científica, y si bien la estrategia es única, las tácticas varían notablemente según la naturaleza del problema y la experiencia del médico. A esto se le considera el método científico de la medicina clínica.

Aunque el conocimiento científico y el ordinario parten de la realidad, se distinguen por la forma en que son adquiridos. La ciencia dispone de un instrumento para describir, clasificar y explicar los hechos, denominado método científico, que en esencia se refiere al conjunto de procedimientos mediante los cuales se plantean los problemas y se prueban las hipótesis.

Lo esencial es el pensamiento y el razonamiento clínico; esto es, primero se focaliza el problema, luego se plantean posibles explicaciones de sus causas o motivos, en seguida se confirma o se rechaza la hipótesis y por último se toman las decisiones diagnósticas o terapéuticas pertinentes.

Según se mencionó, la táctica para seguir este procedimiento variará de acuerdo con el tipo de problema y la experiencia del médico. Para desarrollar el razonamiento clínico es necesario que en los inicios de la práctica clínica se sigan los pasos descritos de manera secuencial y con cierto rigor. Emplear una secuencia metodológica permitirá identificar verdaderos problemas (esto es, las situaciones no resueltas previamente), pues cuando se identifica un supuesto problema conviene examinar la información disponible para evitar que se confunda la ignorancia individual con una alteración de conocimiento universal.

Una vez identificado el problema y revisada la literatura vigente se contará con elementos suficientes para estructurar una o varias hipótesis que intenten explicarlo y que resulten de utilidad para su solución tentativa.

El paso siguiente será la comprobación de dichas hipótesis. En la clínica, esto consiste en confrontar un modelo empírico, estructurado a partir de los caracteres obtenidos del caso en estudio con los elementos clínicos que conforman el modelo teórico de la hipótesis propuesta. Esta forma de validación puede ser tan legítima como la confrontación con los hechos que ocurre en el método experimental.

Una vez contrastada la hipótesis, el resultado puede a su vez generar otras hipótesis, aportar conocimientos que permitan tomar decisiones sobre conductas a seguir o bien dar solución al problema. Esto, traducido a la tarea clínica, consiste en obtener información mediante la anamnesis y el examen físico, e identificar datos anormales, ya sea como síntomas o signos aislados, como uno o varios síndromes o incluso como diagnósticos precisos. A continuación se organiza dicha información de acuerdo con su prioridad con base en el motivo de asistencia del paciente, su gravedad y trascendencia, y se consulta la literatura respectiva para incrementar el conocimiento sobre aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos y de apoyo diagnóstico.

Una vez consultada la información general se revisa el listado para reordenar los problemas detectados, no sólo en cuanto a su prioridad sino también para integrar datos

La principal característica del internista es el *razonamiento clínico*, con lo cual demuestra la forma en que piensa, procede y toma decisiones en medicina interna cuando enfrenta un problema de atención médica

Mediante el pensamiento y el razonamiento clínico se focaliza el problema, se plantean posibles explicaciones de sus causas o motivos, se confirman o se rechazan hipótesis, y se toman las decisiones diagnósticas o terapéuticas pertinentes

aislados en síndromes o entidades nosológicas. Entonces el médico internista estará en posibilidad de emitir hipótesis, de preferencia múltiples. Las acciones realizadas hasta este punto corresponden al planteamiento diagnóstico, y con frecuencia se indica directamente un Tratamiento sin considerar el siguiente paso, que es uno de los más importantes en el proceso del pensamiento científico: *la comprobación de la hipótesis*. De acuerdo con el problema identificado y el diagnóstico planteado, en la práctica clínica no es indispensable llegar a la comprobación en todos los casos para estar en condiciones de tomar una decisión; si la información disponible permite sustentar de manera razonable la hipótesis puede tomarse la decisión terapéutica aunque no se tenga aún la comprobación objetiva (por ejemplo, en caso de resultado positivo del hemocultivo en la fiebre tifoidea o el resultado histológico de tuberculosis). En otras situaciones, la gravedad del enfermo obliga a tomar decisiones en cuanto a su manejo sin esperar la comprobación total de la hipótesis.

Mediante el método clínico pueden sustentarse las hipótesis, constituidas por pruebas de laboratorio, estudios otológicos y de imágenes. Esta forma de razonamiento permite reflexionar en cuanto al uso de los auxiliares de diagnóstico, lo que se traduce en mejor calidad y mayor eficiencia

En general, si se sigue el método clínico, la sustentación de la hipótesis puede realizarse de diversas formas. Las más frecuentes son las pruebas de laboratorio, los estudios citológicos y los de imágenes. Este proceso de razonamiento permite reflexionar en el uso de los auxiliares de diagnóstico, lo que se traduce en mejor calidad y mayor eficiencia en este procedimiento. Hay casos en que sólo se observa la evolución clínica, y de acuerdo con ésta se sustenta o rechaza la hipótesis y se toman decisiones. Otra forma de proceder consiste en la interconsulta con otro médico especialista. Menos frecuente, pero también válida como método de comprobación, es la prueba terapéutica.

Como resultado de la verificación del diagnóstico pueden generarse nuevas hipótesis diagnósticas o terapéuticas, tomarse una decisión de manejo terapéutico o preventivo o bien resolverse el problema. Si la hipótesis no se comprueba deberán replantearse los casos clínicos, comenzando por la revisión de los datos obtenidos en la historia clínica.

Quien aún carece de experiencia clínica deberá efectuar el procedimiento descrito con cada uno de los enfermos que atiende, además de realizar ejercicios con revisiones de casos clínicos, de preferencia aquellos que tengan comprobación anatomopatológica. En esta etapa se desarrolla la habilidad para obtener datos de la anamnesis y del examen físico, así como la capacidad para jerarquizar las alteraciones detectadas; no se requiere gran experiencia clínica, es decir, no es necesario haber hecho frente a numerosos problemas similares y haber obtenido información al respecto, ni poseer amplios conocimientos sobre el tema.

Conforme se ejercita el razonamiento clínico se incrementan los conocimientos biomédicos, mejora la destreza clínica y se aprende a plantear hipótesis aun antes de obtener toda la información clínica

A medida que el médico ejercita el razonamiento clínico y de manera simultánea incrementa sus conocimientos biomédicos y mejora la destreza clínica, aprende a plantear hipótesis aun antes de obtener la información completa de la historia clínica; es decir, desde que ubica el contexto o campo de acción (que puede ser el motivo de consulta o la inspección inicial) plantea múltiples hipótesis provisionales. Una de sus estrategias consiste en asociar datos y hechos presentes con vivencias previas para establecer analogías. Cuando ha obtenido las hipótesis provisionales procede a reunir más información mediante la anamnesis y el examen físico, que pueden dirigirse a confirmar dichos planteamientos, siempre con la intención de comprobar las hipótesis.

Lo anterior significa que el clínico experto suele utilizar la historia clínica no sólo como fuente de información, sino también como método de comprobación de hipótesis. Después de esto puede seguir el método exhaustivo, por una parte para identificar otros datos que lo orienten y también para evitar omisiones hasta llegar a la convergencia de la comprobación del diagnóstico y la toma de decisiones.

El método de comprobación distingue la forma de proceder del clínico experimentado y contrasta con el rigor metodológico de obtener información en secuencia estricta, pero no excluye al método científico del planteamiento ni la comprobación de hipótesis para tomar decisiones

Si bien es cierto que esta táctica distingue la forma de proceder del clínico experimentado, y contrasta con el rigor metodológico de obtener información con una secuencia estricta, no excluye el método científico del planteamiento ni la comprobación de hipótesis para tomar decisiones. No se trata únicamente de adquirir experiencia personal en el ejercicio de la medicina, desarrollar una habilidad, *convertirse en un experto del razonamiento clínico*, ni acumular información y experiencias, sino de aprender de ellas. Esto permite al médico ser menos rigorista en el ordenamiento de su proceder, pero no debe confundirse con lo que se ha denominado "juicio clínico", cuya base es exclusivamente la experiencia individual y que utiliza sólo la intuición y la sugerencia analógica, lo que permite sugerir equivalencias pero no las establece. Las conclusiones así obtenidas siempre serán hipótesis sujetas a comprobación.

Para identificar el mecanismo de razonamiento del clínico experto se han realizado estudios con metodología diferente (desde casos clínicos escritos y cuestionarios dirigidos hasta simuladores de pacientes y videgrabaciones) que sustentan lo mencionado. El internista, como modelo de médico clínico, desarrolla habilidades en su especialidad, que no es sólo un conjunto de conocimientos o una suma de experiencias en diversas patologías, sino la capacidad de usar esos conocimientos para aprender de sus experiencias mediante un proceso razonado.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Estévez A, Manríquez A. La enseñanza clínica al lado del enfermo. Chile: Ed. Universitaria, 1990;25-32.
- Pérez-Muñoz HA, López-Bárcena J, Lifshitz A. El método científico y el razonamiento lógico en el diagnóstico clínico. Rev Med IMSS 1985;23:179.
- Viniegra-Osorio A. Repercusiones de la experiencia en el razonamiento diagnóstico. En: Asociación de Medicina Interna de México. Temas de medicina interna: problemas del diagnóstico. México: McGraw-Hill Interamericana 1994;(2)1:19-25.

2 ■ El internista y la medicina interna

Manuel Ramlro H.

CONCEPTO DE MEDICINA

Definir la medicina puede resultar muy difícil, ya que es una actividad humana compleja de múltiples facetas. Por ello este libro se concretará a la medicina clínica, que no excluye los aspectos preventivos.

Existen innumerables definiciones de medicina. En opinión del autor, una de las más claras es la de Walsh McDermott, quien destaca las nociones básicas de la medicina clínica, o sea: *"La medicina no es una ciencia sino una profesión docta profundamente arraigada en varias ciencias y que tiene la obligación de aplicarlas para beneficio del hombre."* Indudablemente, la medicina es una actividad, una profesión de servicio en la que el compromiso central es buscar una solución para los problemas del enfermo. Toda actividad médica debe girar alrededor de este cometido: tanto las actividades académicas como las docentes y las asistenciales tendrán como fin último la mejor atención de los enfermos. Sólo si se comprende lo anterior se podrá ejercer adecuadamente la medicina.

Una definición más precisa de medicina clínica consiste en el estudio ordenado y sistemático de las diversas manifestaciones de las enfermedades, reveladas a través del interrogatorio, el examen físico o los procedimientos auxiliares, con el propósito de precisar un diagnóstico, establecer un pronóstico y aplicar un Tratamiento adecuado a un enfermo en particular.

La medicina es una profesión de servicio que atiende a individuos casi siempre enfermos y que sufren, singulares, con necesidades humanas de afecto y comprensión, que suelen tener expresiones clínicas matizadas por su propia subjetividad y que no siempre responden según los patrones establecidos; exige un enfoque inteligente que aproveche los avances en esta disciplina sin sacrificar cualidades.

Ante la tecnología emergente la clínica moderna demanda un enfoque crítico del médico, quien debe evitar el deslumbramiento y mantener una conciencia muy clara de los costos de atención, una visión justa y ecuánime ante la propaganda disfrazada de información científica y una auténtica apertura intelectual para reconocer los avances y suprimir lo vetusto.

Considerar si la medicina es una actividad científica o un arte establece una discusión larga e inútil. Vale la pena comentar por qué los médicos, especialmente los

La finalidad de las actividades académicas, docentes y asistenciales debe enfocarse a la mejor atención de los enfermos. Sólo si se comprende lo anterior se podrá ejercer adecuadamente la medicina

internistas, debieran enfocarse cada vez más a una medicina científica; esto es, porque las artes son difíciles de enseñar y de aprender debido a que dependen del talento de profesor y alumno; por ello resulta difícil medir los resultados, y sólo pueden hacerlo quienes poseen ese talento.

El desarrollo de la epidemiología clínica acerca cada vez más la actividad clínica a una práctica científica si se acepta que no necesariamente todas las ciencias son exactas ni experimentales. El beneficio de aproximar el ejercicio clínico a un marco científico radica en que se puede realizar un análisis más preciso de la actividad médica, y al mismo tiempo facilitar su enseñanza y aprendizaje. El hecho de que cada enfermo sea absolutamente individual y la actividad del médico esté encaminada a la atención de un individuo en particular no necesariamente convierte la medicina en una actividad alejada de la ciencia; al contrario, los médicos deben buscar siempre que las decisiones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas, orientadas a la curación o el alivio del enfermo, se den en el marco de la mayor precisión posible.

El conocimiento de la fisiopatología, el manejo razonable de la farmacología y el dominio de la clínica son algunas de las necesidades científicas que, independientemente de los comentarios anteriores, el médico requiere para ejercer su profesión de manera adecuada. Sin duda, el deseo de servicio, la capacidad para entender y apreciar los problemas del enfermo, así como la necesidad de contribuir a su solución son las cualidades primordiales del médico.

Las cualidades primordiales del médico son: deseo de servicio, capacidad para entender y apreciar los problemas del enfermo, y compromiso de contribuir a su solución

DESARROLLO DE LA MEDICINA INTERNA

El término medicina interna fue acuñado por el profesor Friedreich en el I Congreso Internacional de Medicina de Wiesbaden, en 1882, para designar una medicina caracterizada por el más alto nivel científico, basada en la investigación clínica y experimental, y aplicada de manera práctica con una visión panorámica del enfermo.

William Osler fue el prototipo del internista. Su capacidad de trabajo, visión clínica de los problemas del enfermo, el desarrollo de actividades alrededor del paciente (tanto asistenciales como docentes y de investigación) y su capacidad para describirlas fueron desarrolladas magistralmente en su obra *The Principles and Practice of Medicine* (1892) y marcaron sin duda el punto de partida de la especialidad.

La primera sociedad de medicina interna en México fue creada en 1895 enfocada hacia "el todo" o "integralidad" del paciente, lo cual dio lugar a trabajos muy valiosos; entre éstos destacan los de Terrés, quien desapareció en las vicisitudes de la Revolución Mexicana después de 16 años de trabajo. En el decenio de 1940, grandes personajes de la medicina mexicana (como Chávez, Zubirán y Ortiz Ramírez, entre otros) formaron una segunda sociedad de medicina interna, esta vez con una visión fragmentada en subespecialidades y encaminada a la creación de sociedades para cada subespecialidad. En 1975 se formó la actual Asociación de Medicina Interna de México, que reúne tanto a internistas como a subespecialistas, pero con actividades dirigidas primordialmente a la educación continua de los internistas y como órgano de expresión de éstos.

El gran desarrollo de las subespecialidades en los años 1960 y 1970 propició, cuando menos en México, la atención fragmentada de los enfermos, ya que para atender a un solo paciente participaban varios médicos (con frecuencia de manera desordenada). Ante la falta de coordinación de las acciones diagnósticas y terapéuticas, y debido a la jerarquización inadecuada de los problemas del paciente, los hospitales, aun los más pequeños, tuvieron necesidad de contar con todas las subespecialidades. A partir de entonces surgió en forma paralela la necesidad de proporcionar atención integral a los enfermos adultos por médicos internistas, tendencia que se ha consolidado en las instituciones de seguridad mediante la atención casi total en el segundo nivel y en buena parte también en el tercer nivel de atención a la salud.

DEFINICIÓN DE MEDICINA INTERNA

Existen varias nociones de medicina interna. Esta disciplina corresponde a una de las cuatro grandes divisiones de la medicina clínica, o bien a la ciencia que estudia los padecimientos no quirúrgicos del adulto; también se puede englobar en este concepto la

La medicina interna es una especialidad por sí misma dedicada a la atención integral del enfermo adulto con padecimientos de alta prevalencia

división medicoadministrativa de un hospital que conjunta las especialidades no quirúrgicas de atención al adulto enfermo, o los textos que reúnen con mayor o menor acuciosidad los conocimientos de esta disciplina. Recientemente se ha designado con este nombre a los conocimientos propedéuticos requeridos para emprender cursos de especialización en algunas subespecialidades médicas. Como contraparte, la medicina interna se tratará aquí como la especialidad que atiende de manera integral a los enfermos adultos con padecimientos de alta prevalencia.

Las principales características del internista son las siguientes: conoce la fisiopatología y la epidemiología de los padecimientos de alta prevalencia en el medio en que se desenvuelve; es experto en realizar la historia clínica, a partir de la cual emite hipótesis diagnósticas, las desarrolla y utiliza los auxiliares de diagnóstico más útiles, económicos e inocuos para cada caso; se relaciona ampliamente con el enfermo y sus familiares, y lleva a cabo un método globalizador de los problemas del enfermo, mismos que jerarquiza de manera adecuada (capacidad que destaca cuando es afectado más de un aparato o sistema a la vez, cuando un enfermo padece más de una enfermedad de manera simultánea o cuando el diagnóstico es difícil); es un investigador clínico capaz de analizar científicamente casos particulares, grupos de enfermos, estrategias diagnósticas y métodos terapéuticos, para lo cual aprovecha su experiencia; comunica sus resultados al tiempo que analiza críticamente y aprovecha para su ejercicio pragmático los resultados de otros investigadores; tiene un espíritu humanista y de servicio, con especial disposición para el enfoque integral del paciente, incluyendo aspectos biológicos, psicológicos y sociales; y como punto final, pero trascendente, posee autocritica severa para solicitar la participación de otros especialistas en la atención de casos seleccionados. La medicina interna es, pues, una especialidad en sí misma, dedicada a la atención integral del enfermo adulto con padecimientos de alta prevalencia.

El Consejo Mexicano de Medicina Interna define así al internista: es un especialista en la atención integral de pacientes adultos con enfermedades de alta prevalencia; tiene preparación formal para realizar acciones de prevención, diagnóstico y Tratamiento médico con el apoyo de recursos tecnológicos y con fundamento en su conocimiento sobre la historia natural y la fisiopatología de las enfermedades, independientemente de la localización del padecimiento en los distintos órganos, aparatos o sistemas; domina las interrelaciones entre distintas enfermedades, las interacciones de diferentes Tratamientos y posee criterio para solicitar la participación de otros especialistas cuando el caso lo requiera

EL CAMPO DE LA MEDICINA INTERNA

El internista se desempeña actualmente en la atención de enfermos en el hospital, en consulta externa y en la atención domiciliaria. En el hospital ejerce de manera más frecuente en el segundo nivel de atención, donde son atendidos los enfermos con los problemas más comunes; ahí es responsable del cuidado integral del enfermo adulto en un marco en el que maneja la mayor parte de los problemas con la principal o única responsabilidad (sin embargo, puede obtener ayuda o asesoría de otros especialistas). En el tercer nivel de atención participa en el cuidado, diagnóstico y Tratamiento de enfermos con problemas de especial dificultad diagnóstica, con afección multisistémica o con varias enfermedades a la vez. En esos mismos niveles resulta trascendente la participación del internista en la consulta externa, la cual se extiende al domicilio del enfermo. Actualmente hay cierta polémica acerca de la participación del internista en la atención del enfermo en el primer nivel, como sucede en Estados Unidos; sin embargo, en el sistema de salud de México esa tarea la realiza el médico familiar. Habría que reconocer, no obstante, que en la atención privada de este país el internista ocupa con frecuencia ese espacio, la mayor parte de las veces por decisión del propio enfermo.

Cabe destacar que en algunos casos el internista se convierte en interconsultante, ya que apoya a grupos médicos en la atención de enfermos que presentan problemas especiales de participación multisistémica, gravedad especial o que caen fuera de la especialidad del médico que lleva la responsabilidad primaria; tal es el caso, por ejemplo, de los internistas que laboran en hospitales traumatológicos o ginecoobstétricos. Otro caso particular es el de los internistas que desarrollan sus labores en áreas específicas, como las de urgencias o atención de pacientes geriátricos, pero que aportan su visión integral a los problemas del enfermo.

Esta diversidad potencial de las áreas o responsabilidades del internista debe tomarse en cuenta para su formación.

LA EDUCACIÓN DEL INTERNISTA

La frase de W. Osler "...estudiar la medicina sin libros de texto es como navegar sin mapas y estudiarla sin pacientes es como no salir a navegar...", describe de manera

El internista *no* es la suma de otros especialistas. No es la persona que conoce "toda" la medicina interna. No es el especialista que debe atender a los pacientes que otros especialistas no quieren o ya no pueden atender. No es el especialista que sólo atiende casos terminales...

genial la necesidad de capacitación teoricopráctica en la formación del internista. Dicha formación debe estar dirigida por internistas en un ambiente de discusión clinicopatológica que genere la necesidad de revisión teórica cotidiana en un hospital que atienda a enfermos con patologías representativas de la epidemiología local y nacional, donde las tareas primordiales sean la búsqueda del diagnóstico integral del paciente, la jerarquización de los problemas y la indagación de la terapéutica más indicada para cada caso. El curso debe complementarse con rotaciones (visitas académicas) a servicios de subespecialidades en los que el residente conozca las indicaciones y complicaciones de los diversos procedimientos diagnósticos y terapéuticos especializados.

Un problema especial es la difícil tarea de actualización del internista. La amplitud de información, las múltiples fuentes y las dificultades para el acceso a algunas de ellas constituyen un reto para todos los internistas. Sin embargo, esto no debe ser un obstáculo si se desarrolla una metodología que permita el acercamiento a fuentes de información confiables (cursos, revistas, libros) con datos útiles y actuales. El internista debe desarrollar una habilidad particular en ese sentido de acuerdo con sus necesidades, las cuales estarán delineadas por el marco epidemiológico en que se desenvuelva. Desde luego, el mejor método para la actualización (igual que durante su formación) es el estudio de los problemas de los pacientes que se atienden a diario; al mismo tiempo se logra una mejor atención a los enfermos. La metodología de atención a los pacientes denominada "medicina basada en evidencia clínica" permite la posibilidad constante de actualizarse con cada caso, además de brindar a los enfermos las mejores opciones diagnósticas y terapéuticas existentes.

FUTURO DE LA MEDICINA INTERNA

En términos generales, México se distingue por un panorama epidemiológico que conjunta las características de un país desarrollado y las de una nación en vías de desarrollo. Aún siguen vigentes algunas enfermedades infecciosas; sin embargo, la aterosclerosis y sus complicaciones (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular) y la diabetes mellitus ocupan los primeros lugares de mortalidad, tanto en el adulto en edad productiva como en el adulto mayor. Un tema importante que marca las necesidades de atención es el análisis de la morbilidad. Si se revisan las causas de internamiento de dos instituciones de salud se advertirá el amplio predominio de insuficiencia renal crónica, complicaciones de la diabetes mellitus y otras dolencias en que la participación del internista es particularmente importante, dada la prolongada evolución de los problemas, la afección multisistémica y la necesidad de un enfoque global que, al menos, intente disminuir los costos de atención.

Esto último ha representado siempre un verdadero reto en la atención médica; sin embargo, en la actualidad se ha convertido en un obstáculo que es necesario vencer. La participación del internista, con su visión integral de los problemas del enfermo, aunada a la utilización amplia de los recursos clínicos tradicionales y el juicio mesurado para el empleo de los auxiliares de diagnóstico, puede ser trascendental en la lucha contra algunas enfermedades degenerativas.

En la lucha contra algunas enfermedades degenerativas es trascendental la participación del internista con su visión integral de los problemas del enfermo, el uso de los recursos clínicos tradicionales y su juicio mesurado para utilizar los auxiliares de diagnóstico

LECTURAS RECOMENDADAS

- Evidence Based Medicine Working Group. Evidence Based Medicine JAMA 1992;268:240.
 González-Canudas J, Laredo F, Halabe J, Rivera Reyes H. Historia de la Medicina Interna, la primera sociedad de Medicina Interna. Med Int Méx 1992;8:49.
 Lifshitz A. En el centenario de "The Principles and Practice of Medicine" de William Osler. Med Int Méx 1992;8:61.
 Lifshitz A. La ciencia y la medicina clínica. Ciencia y Desarrollo 1990;(19)94:41.
 Lifshitz A. La clínica moderna. Gac Med Méx 1998;134:311.
 Simlth LH. La medicina como arte. En: Wyngarden JB, Simlth LH. Tratado de Medicina Interna de Cecil. 16ª ed. México: Interamericana 1985;35.
 Temario. Consejo Mexicano de Medicina Interna. México, 1999.

3 ■ Ética en medicina interna

Alberto Lifshitz G.

INTRODUCCIÓN

La práctica eficiente de la medicina interna exige capacidad para tomar decisiones correctas, tanto técnicas como éticas. La regulación de la práctica médica no se basa tanto en normas, reglamentos o leyes, demandas y reclamaciones de los pacientes o la sociedad como en la sensibilidad del propio médico, en sus valores y principios, y en su sentido común. No obstante, el avance científico y tecnológico ha puesto cada vez más al médico frente a situaciones inéditas que lo han sorprendido sin las armas para enfrentarlas. Los intentos por ofrecer prescripciones que ayuden al médico a tomar decisiones éticas mediante principios, axiomas, declaraciones o reglas son tentativas de convertir lo subjetivo y relativista en objetivo y metódico, y tienen su mayor mérito en la capacidad para evitar conflictos, ya que no ha sido fácil determinar con seguridad los límites entre lo correcto y lo incorrecto de acuerdo con las circunstancias.

Por otro lado, las decisiones éticas han trascendido el ámbito de la reflexión personal o de la interacción con el paciente o la familia, de manera que han surgido los consultantes en ética, los comités de ética, la jurisprudencia respectiva y una nueva disciplina: la *bioética*.

En este capítulo se tiene el propósito de orientar a los internistas sobre las teorías y los principios que sustentan la ética médica contemporánea. Para dar una idea de lo extenso de esta materia conviene revisar el *Manual de ética* del American College of Physicians. En el capítulo concerniente a la interacción médico-paciente se incluyen aspectos referentes a inicio y término de la relación terapéutica, riesgos para la salud del médico (que hoy en día han dejado de ser teóricos), arreglos financieros en caso de práctica liberal de la medicina, confidencialidad y sus límites, relación del paciente con su expediente clínico, discreción, interconsultas, sistemas médicos no científicos, conflictos de intereses y responsabilidades del médico al compartir ingresos, y remedios secretos. En cuanto a los vínculos del médico con otros médicos se abordan aspectos éticos de la enseñanza, relaciones con estudiantes y residentes, responsabilidad ante el médico discapacitado, críticas a colegas y limitaciones éticas de la publicidad. En relación con el médico y la sociedad, el manual analiza sus obligaciones sociales, relaciones con el gobierno y con otro personal para atención de la salud (como enfermeras, técnicos, dietistas, etc.), y con los medios de difusión, así como su derecho a efectuar huelgas o paros.

La investigación clínica, por su parte, confronta una gran cantidad de cuestionamientos éticos, tanto en lo que respecta a su desarrollo como en la publicación y difusión de resultados. En el Tratamiento de pacientes en etapas terminales de la vida han surgido más dilemas por la posibilidad de mantener indefinidamente algunas funciones y de utilizar los órganos humanos para trasplantes. Además, deben considerarse las responsabilidades del médico en el uso racional de recursos limitados, el aborto, la anticoncepción, la eutanasia, el suicidio asistido, etc., para formarse una idea panorámica de la complejidad del tema. Aquí sólo se reseñarán en forma sumaria algunos de los temas que más preocupan a los internistas.

LAS TEORÍAS ETICAS

La ética formula juicios particulares sobre la conducta humana desde el punto de vista moral. Estos juicios se basan en reglas, que a su vez parten de principios sustentados en las grandes teorías éticas; estas últimas se clasifican en *consecuencialistas (teleológicas)* cuando consideran los resultados de las acciones (el fin justifica los medios), y *deontológicas* cuando se centran en las acciones mismas (el fin no justifica los medios).

Normas, reglamentos o leyes, demandas y reclamaciones no son los medios que regulan la práctica médica, sino la sensibilidad del médico, sus valores y principios, y su sentido común

La teoría teleológica dice que "el fin justifica los medios", en tanto que la teoría deontológica es lo opuesto

El principio del utilitarismo se fundamenta en hacer el bien al mayor número posible de personas

Las prioridades para el racionamiento de recursos consisten en demanda, capacidad económica y productividad de las personas

Las reglas del "triage" (selección) militar señalan que los servicios de atención se brindarán en este orden: a los ligeramente lesionados; a los seriamente lesionados y a los que no tienen esperanza de vida

La teoría consecuencialista más difundida en medicina es el *utilitarismo*. Muchos de los principios, reglas y juicios que se utilizan ahora tienen una orientación utilitarista, según la cual una acción es éticamente válida si origina el mayor bien al mayor número de personas. Este punto de vista jerarquiza a las personas en función de su utilidad social, de manera que una es más valiosa que otra. El debate entre el enfoque teleológico y el deontológico se manifiesta con toda claridad cuando los investigadores supeditan las molestias y riesgos de los pacientes a los resultados de una investigación que beneficiará a la humanidad, en tanto que los clínicos se preocupan más por el bienestar de su paciente.

El racionamiento de recursos para la atención médica es un ejemplo de la aplicación de la teoría utilitarista en medicina. Si se reconoce que dichos recursos son limitados, debe admitirse la desagradable necesidad de establecer criterios para utilizarlos con la mayor eficacia. Una forma en que han respondido los médicos ha sido excluirse de las decisiones éticas, permitiendo que la prioridad en la demanda o la capacidad económica del paciente determinen el racionamiento: quien solicite primero o tenga con qué pagar los recursos será el que acceda a ellos, particularmente cuando son costosos, como ocurre con los trasplantes, la quimioterapia contra el cáncer y otros. Cuando ha sido necesario participar activamente en estas decisiones, casi siempre se han empleado criterios utilitaristas, ya que las sociedades actuales, encaminadas hacia la productividad, suelen orientar sus recursos a los individuos que les resulten más rentables.

Los militares han establecido reglas de prioridad que en los últimos tiempos se han extendido a otras circunstancias, como terremotos, huracanes o la atención médica en los servicios de urgencias. El término francés para referirse a esta selección de prioridades, derivado de las guerras napoleónicas, es *triage* (escoger, apartar); las reglas de este procedimiento señalan que "la prioridad ha de darse primero a los ligeramente lesionados para que rápidamente puedan retornar al servicio; enseguida a los lesionados más seriamente afectados que demanden reanimación o cirugía inmediata, y por último a los heridos sin esperanzas o los muertos al llegar... El cirujano militar debe gastar sus energías sólo en el Tratamiento de aquellos cuya supervivencia parezca probable, en armonía con los objetivos de la medicina militar, que se ha definido como 'hacer el máximo bien al mayor número' en el lugar y el tiempo adecuados".

Las teorías deontológicas se centran en los deberes éticos, en las acciones más que en sus resultados. El término fue creado por Jeremy Bentham, en 1834, para referirse a la "ciencia de lo conveniente" o la "estrategia para dirigir las emociones de modo que se subordinen al propio bienestar". Según Rosmini, se trata de una "ciencia normativa" que se centra en la pregunta: ¿cómo debe ser el ente para alcanzar la perfección? La mayor parte de las máximas, declaraciones, juramentos o reglas tienen una orientación deontológica, ya que prescriben lo que se debe hacer sin importar las consecuencias.

EL CONCEPTO DE BIOÉTICA

Recientemente ha surgido una nueva disciplina, la *bioética*, que se define como la reflexión sistemática sobre la conducta humana en el campo de las ciencias de la vida y del cuidado de la salud, y como la aplicación de los principios generales de la ética a los nuevos problemas de la acción humana en el reino de la vida; en todo caso, conviene destacar que se relaciona con la vida, la muerte y la tecnología resultante del progreso biomédico.

Las siguientes son algunas características de la bioética que permiten conceptualizarla mejor: su enfoque es secular, es decir, no se relaciona con alguna religión en particular; es interdisciplinaria, o sea que no corresponde precisamente a una ética médica sino que abarca a la sociedad en su conjunto; es prospectiva, global y sistemática. Es tanto un método de reflexión e investigación interdisciplinaria como un método de análisis de casos y una búsqueda normativa que oriente la acción.

LOS PRINCIPIOS

Aunque se ha cuestionado si existen reglas y principios de aplicación universal en el terreno de la ética, las sociedades occidentales han covalidado algunos que cuentan con aceptación general.

La *bioética* es la reciente disciplina que se relaciona con la vida, la muerte y la tecnología resultante del progreso biomédico

Principio de respeto a la autonomía

La autonomía es la capacidad de la persona para gobernarse a sí misma y tomar las decisiones relativas a su cuerpo y su vida. Cuando el médico se afilia al principio de respeto a la autonomía del paciente, tiene que reconocer la aptitud de éste para la autodeterminación, inclusive si se niega a seguir sus prescripciones porque le parecen inadecuadas para él. Esta actitud representa un viraje de 180 grados en relación con lo ocurrido durante siglos en el terreno de la medicina, ya que en éste ha dominado el paternalismo sustentado en el principio de beneficencia, que en términos generales consiste en que el médico ordena y el paciente obedece, pues el primero es el que sabe y el segundo es un ignorante.

Desde luego, la autonomía tiene sus restricciones. La primera es que el paciente debe estar perfectamente informado, ya que de otro modo sus decisiones no podrían considerarse autónomas. En segundo lugar, debe ser competente, es decir, tener la capacidad para comprender y asimilar la información referente a los riesgos y beneficios de sus decisiones. Es obvio que los niños pequeños, los individuos en estado de coma y los pacientes con demencia no son competentes; más difícil, sin embargo, sería juzgar la competencia de un sujeto abrumado por la depresión.

Cuando se deben tomar decisiones y las personas son incompetentes se ha recurrido a lo que se denomina "directrices anticipadas" y a los decisores subrogados. Las directrices anticipadas son instrucciones (no necesariamente escritas y firmadas) emitidas por los pacientes incompetentes cuando aún son competentes, y su valor es moral más que legal, pero pueden ayudar al médico en sus decisiones. Los decisores subrogados pueden ser familiares (los padres, en el caso de los niños, cónyuges, etcétera), y en ocasiones el propio médico, el cual, si admite el principio de autonomía, se sustentará de preferencia en lo que decidiría el paciente si fuera competente y no en lo que él mismo elegiría si estuviera en una condición similar. Desde luego, esto exige del médico un conocimiento profundo de la estructura axiológica de su paciente, la cual no suele explorarse de forma prepositiva en la relación médico-paciente. El consentimiento informado es una materialización del principio de autonomía en la participación del paciente dentro de la investigación clínica.

Autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, términos que constituyen los principios de la ética

La incompetencia, la información falsa o incompleta y la coerción física o mental contribuyen a las restricciones de la autonomía

Las alternativas ante pacientes incompetentes están constituidas por directrices anticipadas y decisores subrogados

Principio de beneficencia

Este principio establece la obligación de ayudar a otros en el logro de sus legítimos intereses; consta de dos partes: la provisión de beneficios y el balance entre beneficio y daño.

A partir de que casi todas las decisiones tienen la posibilidad de surtir tanto un efecto benéfico como uno perjudicial, se han propuesto algunas reglas que permiten juzgar las cualidades éticas en los actos de doble efecto:

1. Que el acto propuesto sea por sí mismo benéfico.
2. Que la intención del actuante pretenda exclusivamente el efecto benéfico.
3. Que el efecto benéfico derive inmediatamente del acto propuesto y no del efecto dañino.
4. Que exista una proporción razonable entre el beneficio estimado y el riesgo contraído.

El principio de beneficencia consiste en promover el bien, evitar el daño o perjuicio y eliminarlo si ya existe

Las cualidades éticas de los actos de doble efecto están regidas por el principio de beneficencia o efecto bueno

Principio de no maleficencia

Este principio se asocia a la máxima *primum non nocere*. No ha sido fácil distinguirlo del principio de beneficencia, pero se puede afirmar que el de no maleficencia prescribe la obligación de no provocar daño o perjuicio, en tanto que el de beneficencia obliga a promover el bien, a evitar el daño o perjuicio y a eliminarlo si es que ya existe.

Ambos preceptos se relacionan con el paternalismo y han estado siempre en contradicción con el principio de autonomía, pues durante siglos el médico ha tomado decisio-

La no maleficencia es el principio que rige no provocar daño o perjuicio

nes en nombre del paciente para evitarle daños y perjuicios a expensas de impedirle participar activamente en ellas.

Principio de justicia

El principio de justicia formal de Aristóteles ha derivado en la justicia distributiva con variantes según los valores de cada sociedad

Resulta problemático aplicar la justicia formal de Aristóteles, la cual establecía trato igual a los iguales y desigual a los desiguales, por las dificultades que entraña definir quiénes son iguales y quiénes desiguales. Esto ha derivado hacia una justicia distributiva que tiene variantes según los valores de cada sociedad:

- A cada quien una parte igual
- A cada quien según su necesidad
- A cada quien según su esfuerzo
- A cada quien según su contribución
- A cada quien según su mérito
- A cada quien según el mercado.

PROBLEMAS ESPECIALES

El paciente terminal y la muerte

A juicio de los expertos, el paciente terminal es aquel con señales de que su vida ha terminado o cuya condición se considera irreversible, aunque sus sistemas orgánicos aun *parezcan* indemnes

La intervención de la ciencia y la tecnología en la prolongación de la vida humana, aun en condiciones de extremo riesgo, ha generado nuevos problemas bioéticos que difícilmente podían vislumbrarse en el pasado. Las decisiones necesarias de tomar ante pacientes moribundos y terminales han resultado complejas en extremo y propiciado que la sociedad entera participe en su planteamiento.

El paciente terminal es aquel que, a juicio de los expertos, presenta señales de que su vida ha terminado, aunque por el momento sus sistemas orgánicos parezcan indemnes; se distingue del moribundo en que los sistemas de este último están literalmente desintegrándose de manera rápida e irreversible. Desde el punto de vista operativo, se puede considerar terminal al paciente cuya condición es irreversible, independientemente de que reciba o no tratamiento, y el cual tal vez muera en un periodo de tres a seis meses.

Se ha educado al médico dentro de una falacia: que la muerte puede evitarse; por ello suele considerarla como resultado de un fracaso en la atención médica, cuando en realidad es un fenómeno natural, un proceso esencial y un hecho ontológico inevitable. El paciente condenado a muerte suele ser incómodo para el médico, ya que por un lado le recuerda su propia temporalidad y por el otro lo mantiene consciente de sus inmensas limitaciones como terapeuta. La muerte constituye la antítesis de sus anhelos profesionales. Esto, aunado a la aplicación de enfoques utilitaristas, propicia que el personal de salud abandone al paciente terminal y al moribundo, pues destina sus esfuerzos a atender a los recuperables.

El carácter incurable de la enfermedad terminal no margina al paciente de la atención médica; sólo indica que sus necesidades han cambiado. Si el médico admite que su responsabilidad, más allá de curar enfermedades, consiste en mejorar la calidad de vida, no puede desamparar a los incurables. Las experiencias de que la muerte se ha vuelto un proceso aislado, prolongado, profano y tecnificado han propiciado una respuesta de la sociedad a favor de un fallecimiento digno.

El concepto de dignidad de la muerte no está completamente definido, pero al parecer se relaciona más con el de dignidad de la persona en el sentido de que todos los seres humanos, por el sólo hecho de serlo, tenemos un valor independiente de nuestro valor relativo. Esta dignidad nos distingue de los animales y de las cosas, de modo que la muerte digna es aquella que corresponde a un ser humano y se diferencia de la muerte animal o la desaparición física de las cosas.

Un concepto que ha resultado útil para la toma de decisiones ante un paciente terminal es el de *futilidad médica*, el cual se aplica a cualquier esfuerzo que, según

La muerte considerada como proceso aislado, prolongado, profano y tecnificado ha propiciado una respuesta a favor de un fallecimiento digno

El concepto de dignidad de la muerte se relaciona con el de dignidad de la persona en cuanto a que todos tenemos un valor como seres independiente de nuestro valor relativo

estudios científicamente válidos, es incapaz de mejorar el pronóstico, la comodidad, el bienestar o el estado general de salud del paciente, aunque pueda tener efectos mensurables en su fisiología. Hay consenso de que nadie está éticamente obligado a prescribir o proporcionar medidas fútiles.

Un debate contemporáneo muy candente enfrenta los conceptos de *santidad de la vida* (o carácter sagrado de la vida) con el de *calidad de la vida*. En tanto que el primero sostiene que la vida (en particular la vida humana) es sagrada e intocable, sin importar las condiciones en que se encuentre la persona, el segundo afirma que no todos los seres humanos tienen una vida igualmente valiosa. Con la redefinición de la muerte a partir de los trasplantes de órganos y tejidos se ha abierto un camino para redefinir la vida humana, de manera que ambas posturas parecen coincidir en que sólo es vida (y por lo tanto sagrada) la que tiene un mínimo de calidad. La dificultad estriba en que no es fácil medir objetivamente la calidad de vida, ya que el enfermo puede ser incompetente, y si es competente su apreciación puede estar matizada por situaciones ajenas a la enfermedad terminal (por ejemplo, problemas económicos o familiares) y cambiar con el tiempo gracias a la capacidad de adaptación característica de los humanos. Cuando un observador externo (incluso el médico) juzga la calidad de vida suele hacerlo en función de sus propios valores y no a partir de los del enfermo.

Cualquier esfuerzo incapaz de mejorar el pronóstico, la comodidad, el bienestar o el estado general de salud del paciente, aunque pueda tener efectos mensurables en su fisiología, se considera como *futilidad médica*

Santidad de la vida es el concepto que significa carácter sagrado de la vida, en contraposición con calidad de la vida

Relación médico-paciente

Este vínculo, que sin duda es el punto crítico en el proceso de la atención médica, ha sido enfocado de diversas maneras según las teorías éticas prevalecientes. La relación médico-paciente estuvo caracterizada por el paternalismo durante muchos años: el médico ordenaba y el paciente obedecía, ya que el médico no podía estar equivocado (*doctor knows best*); sin embargo, se ha transformado de acuerdo con la evolución de las sociedades. Las limitaciones del modelo paternalista estriban en la determinación unilateral, por parte del médico, de lo que es mejor para el paciente, independientemente de lo que éste considere mejor para sí.

El reconocimiento del principio de autonomía restituye al paciente la capacidad de autodeterminación y genera diversos modelos de relación con el médico; esto es: *legalista* (médico-cliente), en que el paciente puede demandar jurídicamente al médico cuando el desenlace no resulte acorde con lo planeado; *económico* (médico-consumidor), en que el médico no es más que un prestador de servicios de salud que vende al paciente; *contractual* (usuario-prestador), donde médico y paciente establecen condiciones previas para su relación y se ajustan a ellas; *ingenieril* (científico-lego), que no obstante conceder al paciente la facultad de tomar decisiones, lo considera un ignorante y por lo tanto sujeto a la influencia doctrinaria del médico. Una aspiración puede ser el modelo denominado *colegiado* o *de asociación*, en que el paciente plantea al médico un problema y entre ambos buscan la solución y la ponen en práctica.

En la actualidad, el reconocimiento de los derechos del paciente ha condicionado la relación médico-paciente. Los derechos de autonomía, información, verdad, confidencialidad, intimidad, trato digno, libertad y mejor atención son un ejemplo de las transformaciones ocurridas en la afiliación de los médicos a los diversos principios éticos que se discuten en la actualidad.

El principio de autonomía genera diversas modalidades de la relación médico-paciente: legalista, económica, contractual e ingenieril, así como el modelo colegiado o de asociación

Investigación clínica

La investigación científica, y en particular la que se realiza con humanos, constituye un ejemplo de cómo los conflictos de intereses pueden atentar contra los principios fundamentales de la ética médica. Cuando el interés primario deja de ser la atención óptima del paciente y se transfiere a valores como la fama, el curriculum o, en el mejor de los casos, la verdad científica, se corre el riesgo de cometer excesos contra el propio enfermo. Por ello ha sido necesario reglamentar la investigación, propósito que se ha materializado en diversos códigos, desde el de Nuremberg hasta la declaración de Helsinki y su modificación en Tokio, que representan un acuerdo casi general de la comunidad científica. El respeto a la autonomía de las personas que participan como sujetos de

El respeto a la autonomía de las personas que participan como sujetos de investigación se sustenta en la actualidad en el *consentimiento informado*, que establece el carácter voluntario de la participación, la obligación de que el participante esté debidamente informado de los propósitos y riesgos de la investigación, y la posibilidad de que pueda retirarse en el momento en que lo crea conveniente sin que ello afecte la calidad de la atención que recibe

investigación se sustenta ahora en el *consentimiento informado*, que establece el carácter voluntario de la participación, la obligación de que el participante esté debidamente informado de los propósitos y riesgos de la investigación, y la posibilidad de que pueda retirarse en el momento en que lo crea conveniente sin que ello afecte la calidad de la atención que recibe. El tema tiene muchos ángulos que han generado un debate aún no resuelto, pero no es necesario detallarlo para los propósitos de este texto.

La enseñanza

A partir del juramento hipocrático, el médico se obliga a transmitir su saber a las nuevas generaciones y a venerar a sus maestros. Hoy en día las reglas deontológicas se centran en la responsabilidad profesional de educar a otros y de mantenerse apto para el desempeño del trabajo. Esta prescripción no sustituye a la educación del paciente, y el médico no puede limitarse a deplorar el bajo nivel de la educación para la salud en la población, sino que debe admitir esta responsabilidad ante cada paciente.

En cuanto a la educación médica, si se parte del principio de que el médico tiene que ofrecer sus conocimientos, habilidades y destrezas al mayor número posible de personas, se advertirá que es precisamente mediante la educación de sus colegas como puede multiplicar sus efectos benéficos. El manejo egoísta de la información, los remedios secretos y la comercialización de las experiencias son contrarios a la esencia de la medicina, que aspira a procurar la salud de la humanidad. De igual manera, en el terreno ético cabe la necesidad del profesional de ofrecer a cada paciente la mejor alternativa, lo cual implica actualización y autocrítica permanentes.

El manejo egoísta de la información, los remedios secretos y la comercialización de las experiencias son contrarios a la esencia de la medicina, que aspira a procurar la salud humana. De igual manera, en el terreno ético cabe la necesidad de ofrecer a cada paciente la mejor alternativa, lo que implica actualización y autocrítica permanentes

LIMITES DE LA MEDICINA INTERNA

La medicina interna acepta varias definiciones, que van desde el conjunto de conocimientos que se encuentran en los textos clásicos hasta el campo de la responsabilidad profesional de los internistas. Comoquiera que sea, la actuación del internista no tiene más límites que la propia autocrítica; puede tratar de atender todos los problemas médicos del paciente o solicitar ayuda sin abandonar la responsabilidad primaria del caso. Desde el punto de vista ético, se puede cuestionar su conducta si decide no solicitar ayuda aunque no tenga suficiente experiencia en un área de la atención del paciente, o si se dedica a solicitar todas las consultas que ameriten las quejas del enfermo para no asumir la responsabilidad del caso.

Las características de la práctica médica contemporánea han propiciado que nadie quiera hacerse cargo del paciente; es menos riesgoso para la propia estabilidad emocional atenderlo sólo parcialmente, e incluso esta actitud obtiene mayor reconocimiento social. El rasgo distintivo del internista es que atiende al paciente como un todo, de modo que no puede eludir la responsabilidad de control del caso. Sin embargo, ello no implica que deba poseer todos los conocimientos, habilidades y destrezas que se requieren para atender todos los problemas de todos los pacientes; en función de su experiencia, estará capacitado para atender algunos, y respecto de otros tendrá que solicitar ayuda. Sólo el propio internista conoce estas fronteras; si está consciente en todo momento de que su objetivo primario es lograr la mejor calidad de vida para el paciente, aceptará sus limitaciones sin empeñarse en cumplir con la definición más amplia de la medicina interna.

La conducta del internista puede ser cuestionable si decide no solicitar ayuda aunque carezca de suficiente experiencia en un área de la atención del paciente, o si se dedica a solicitar todas las consultas que ameritan las quejas del enfermo para no asumir la responsabilidad del caso

LECTURAS RECOMENDADAS

- American College of Physicians, Ethics Committee. 3rd ed. Pennsylvania, Philadelphia: Ethics Manual 1993.
- Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1989.
- Durand G. La bioética. Bilbao: Editorial Desclée de Brouwer, 1992.
- Jonsen AR, Siegler M, Winslade W. Clinical Ethics. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1992.
- Pence GE. Classic cases in medical ethics. New York: McGraw-Hill, 1990.
- Pence GE. Ethical options in medicine. New Jersey: Medical Economics Co., 1980.
- Shannon TA. Bioethics. 4th ed. New Jersey: Paulist Press, 1993.

4 ■ Medicina preventiva

José Halabe Cherem

La medicina interna no se limita al diagnóstico precoz y al Tratamiento oportuno de las enfermedades; también se ocupa de detectar y tratar oportunamente los riesgos, que en ocasiones anteceden hasta por muchos años a los signos y síntomas de la enfermedad.

Los factores de riesgo de la mayor parte de las enfermedades incluyen edad, sexo, grupo étnico o racial, historia familiar, consumo de cigarrillos, alcohol, fármacos y otras drogas, medio ambiente, ocupación, costumbres sexuales y estado general de salud del individuo.

Los exámenes médicos periódicos que se practican en forma indiscriminada a la población en general están íntimamente relacionados con ciertos cambios sociales y tecnológicos ocurridos durante los últimos decenios. El uso extenso y sistemático de perfiles que prometen mayor información a menor costo se relaciona con ciertas tendencias socioeconómicas y políticas que han conducido a debate en los últimos 20 años. Los grupos que defienden los derechos de los pacientes y los que promueven el consumismo se han manifestado a favor de esos estudios. En Estados Unidos, la crisis de la "malpráctica" de mediados del decenio de 1970 incrementó el uso de pruebas diagnósticas con fines preventivos. El reciente cambio en cuanto al reembolso de gastos por servicios de salud en ese país ha promovido gran interés en el costo verdadero de esa práctica y sus consecuencias. En México, a pesar de condiciones socioeconómicas y políticas diferentes, se utiliza información proveniente de Estados Unidos sin analizarla desde una posición crítica, lo que ha dado lugar a una práctica similar a la descrita cuando menos en algunas áreas del mercado de la medicina.

El uso de pruebas diagnósticas manifiesta dos tendencias opuestas: la *selección multifásica*, en la que se realizan numerosas pruebas simultáneas independientes de las características del paciente; y la *selección orientada*, diseñada para confirmar o excluir la presencia de alguna enfermedad específica utilizando el menor número posible de exámenes.

El escrutinio periódico se fundamenta en tres premisas: a) que los individuos asintomáticos pueden tener una enfermedad orgánica oculta; b) que se puede identificar esa enfermedad en una etapa temprana, y c) que el descubrimiento oportuno de la enfermedad puede conducir a su detención o curación, y por lo mismo a reducir su mortalidad o complicaciones.

El Grupo de Trabajo Canadiense para el Examen Médico Periódico consideró tres criterios para evaluar los procedimientos específicos de escrutinio: a) riesgos y beneficios; b) sensibilidad, especificidad y valores de predicción, y c) seguridad, simplicidad, costo y aceptación por parte del paciente. El Comité de práctica médica del American College of Physicians y Frame & Carlson consideraron factores similares en su revisión crítica de las prácticas de escrutinio periódico.

Los indicadores empíricos parecen apoyar el uso de perfiles de prueba en personas que solicitan atención médica sin tener evidencia clínica de enfermedad. Cuanto más grande sea la serie de exámenes mayor será la frecuencia de resultados anormales, ya que prácticamente no hay pruebas de laboratorio o gabinete con sensibilidad y especificidad de 100%, lo que propicia la realización de estudios adicionales e incrementa los costos y las posibles reacciones secundarias.

Por ejemplo, en diversos estudios la determinación de hemoglobina en sujetos asintomáticos fue ineficaz para identificar enfermedades graves. La cuenta diferencial de leucocitos no tiene valor en el escrutinio de sujetos ambulatorios sanos dada su poca confiabilidad, baja prevalencia de las enfermedades que la alteran y el hecho de que las anomalías pueden ser inespecíficas. El escrutinio del examen general de orina no se justifica en la población general porque las notables alteraciones del aparato urinario son poco comunes, el valor predictivo positivo de ese examen es bajo y no se ha comprobado la efectividad de la detección temprana ni el Tratamiento. Se desconocen el

En los últimos 20 años ha habido uso extenso y sistemático de perfiles relacionados con ciertas tendencias socioeconómicas y políticas que prometen mayor información a menor costo. A favor de esos estudios han surgido grupos que defienden los derechos de los pacientes y otros que promueven el consumismo

Que los individuos asintomáticos puedan tener una enfermedad orgánica oculta; que se pueda identificar esa enfermedad en una etapa temprana y que el descubrimiento oportuno de la enfermedad pueda conducir a su detención o curación son las premisas del escrutinio periódico

Para la práctica de la medicina preventiva en medicina interna se sugiere efectuar estudios clínicos y paraclínicos acorde con los factores de riesgo, en vez de someter a los pacientes a una serie de estudios independientes de la historia clínica

pronóstico y las implicaciones terapéuticas de las elevaciones asintomáticas de los niveles de ácido úrico. En ausencia de síntomas artríticos, hipertensión o disfunción renal, el beneficio de tratar la hiperuricemia asintomática tal vez sea menor que los costos y los riesgos, por lo que no se recomienda el escrutinio del ácido úrico. La medición de los niveles séricos de potasio es inútil en el escrutinio general, y algunos estudios indican que estas anomalías son raras en pacientes sin historia clínica o manifestaciones que pudieran predecirlas. Los trastornos de la concentración sérica de sodio son raros en pacientes sin demostración clínica de falla orgánica o enfermedad grave. Las pruebas de función tiroidea son muy confiables cuando se utilizan para confirmar tirotoxicosis o hipotiroidismo sospechados clínicamente, pero en otros pacientes provocan confusión y pocas veces resultan benéficas. En una cohorte de pacientes sin factores de riesgo y sin enfermedad aparente se encontraron dos anomalías no esperadas en 1 718 individuos que se sometieron a radiografía sistemática de tórax. Estos datos muestran la inconveniencia de realizar exámenes médicos periódicos rutinarios.

El autor sugiere que en la práctica de la medicina preventiva en medicina interna se realicen estudios clínicos y paraclínicos de acuerdo con los factores de riesgo, más que someter a los pacientes en forma rígida a una serie de estudios independientes de la historia clínica, y según los hallazgos de esos estudios avanzar de manera flexible en la estrategia diagnóstica y terapéutica, por lo que se recomienda abandonar el perfil que marcan los exámenes médicos periódicos.

Las sugerencias del examen periódico en función del riesgo se pueden resumir de acuerdo con los diferentes grupos de edad. Cuando el internista valore a un paciente por cualquier otra enfermedad, su papel en relación con la prevención primaria o secundaria de las enfermedades se limitará a dar las indicaciones que se describen a continuación, y tanto el médico general como el epidemiólogo deberán participar en ello.

19 A 39 AÑOS DE EDAD

Las causas más frecuentes de mortalidad en este grupo de edad son los accidentes automovilísticos, el homicidio, el suicidio y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Las personas comprendidas en este rango deben acudir cada tres años al médico internista, quien indagará acerca de consumo dietético, actividad física, uso de tabaco, alcohol u otras drogas, así como las prácticas sexuales. Se medirá presión arterial, peso y talla. Se recomienda realizar pruebas de colesterol sérico cada tres años, y en las mujeres el examen de Papanicolaou cada año, así como visita regular al dentista y uso de hilo dental. Dada la frecuencia de los accidentes automovilísticos en este grupo de edad se recomendará el uso del cinturón de seguridad. La prevención del SIDA es una prioridad, por lo que se hará hincapié en la elección de la pareja y el uso del condón. Se efectuarán los siguientes estudios: determinación de glucemia sérica en ayunas a personas con antecedentes hereditarios de diabetes; determinación de anticuerpos contra rubéola a mujeres que no la hayan padecido; VDRL y pruebas para detectar VIH, gonorrea y clamidia a personas con múltiples parejas sexuales; pruebas auditivas a individuos expuestos a ruido excesivo; mamografía a mujeres con antecedentes familiares de cáncer mamario; colonoscopia a quienes tengan antecedentes de pólipos colónicos.

A las personas de este grupo de edad se les indicará la vacuna de toxoide tetánico cada 10 años, y la de rubéola a mujeres no inmunizadas y que no estén embarazadas. Para grupos especiales de población con otros factores de riesgo se recomiendan las vacunas que se indican en el cuadro 4-1.

40 A 64 AÑOS DE EDAD

Las causas más frecuentes de mortalidad en este grupo de edad son cardiopatía, cáncer de pulmón, enfermedad cerebrovascular, cáncer mamario y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las personas comprendidas en este rango deben acudir cada año al médico internista, quien indagará acerca de consumo dietético, actividad física, uso de tabaco, alcohol y otras drogas, así como las prácticas sexuales. Se medirá presión

Cuadro 4-1. Grupos especiales de población

<i>Vacuna contra</i>	<i>Grupos de riesgo</i>
Influenza (cada dos años)	Diabéticos Alcohólicos Leucémicos Sujetos con mieloma múltiple Sujetos con EPOC Personal de salud
Neumococo	Diabéticos Alcohólicos Sujetos con neoplasias Leucémicos Sujetos con EPOC Sujetos con mieloma múltiple Esplenectomizados Sujetos con insuficiencia renal crónica
Hepatitis B	Personal de salud Personal en contacto con sangre o derivados Prisioneros Enfermos mentales Farmacodependientes Homosexuales
Meningococo	Contacto con pacientes con meningococo*
Fiebre Q	Personas en contacto con ganado

*Con antibiótico.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

arterial, peso y talla. Se recomienda realizar cada año examen de colesterol sérico, y examen de Papanicolaou en las mujeres. Se efectuarán los siguientes estudios: mamografía anual a mujeres con antecedentes hereditarios, nulíparas o que no hayan lactado, así como a las mayores de 50 años; determinación de glucemia sérica en ayunas en personas con antecedentes hereditarios de diabetes; colonoscopia a sujetos con riesgo de cáncer de colon o antecedentes de sangrado de tubo digestivo bajo; a sujetos con lesiones en la columna vertebral se les indicarán ejercicios condicionados; a pacientes con antecedentes de infartos, colesterol elevado y diabetes mellitus deberá prescribirse ácido acetilsalicílico en dosis de antiagregación plaquetaria. Se discutirá la administración de estrógenos y calcio a mujeres menopáusicas con riesgo de osteoporosis.

A las personas comprendidas en este grupo de edad se les vacunará contra tétanos cada 10 años. Para los grupos especiales de población con otros factores de riesgo se recomiendan las vacunas que se indican en el cuadro 4-1.

65 AÑOS DE EDAD O MAS

Las principales causas de muerte en este grupo de edad son cardiopatía, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonías, y cáncer pulmonar y colorrectal. Las personas en este rango deben acudir cada año al médico internista, quien deberá indagar los antecedentes de síntomas pasajeros de ataques de isquemia, consumo dietético, actividad física, uso de tabaco, alcohol y otras drogas, así como la situación familiar. Se recomienda realizar análisis de colesterol sérico cada año, y Papanicolaou en mujeres cada tres años. Se deberán medir presión arterial, peso, talla y agudeza visual, así como explorar pulsos periféricos y glándulas mamarias. Cada año y hasta los 75 años de edad se practicará mamografía; se determinará glucemia en

El análisis de colesterol sérico cada año y el estudio de Papanicolaou en mujeres cada tres años es lo aconsejable en este grupo de edad

Es de suma utilidad una adecuada historia clínica, y la mejor prueba es el interrogatorio orientado por grupos de edad y factores de riesgo, además de las acciones educativas dirigidas al fomento de la salud

ayunas en pacientes con antecedentes heredofamiliares de diabetes; colonoscopia en sujetos con riesgo de cáncer de colon o antecedentes de sangrado de tubo digestivo bajo; se ofrecerá orientación sobre precauciones para evitar traumatismos; se discutirá el Tratamiento sustitutivo con estrógenos y calcio para mujeres con riesgo de osteoporosis, así como la administración de ácido acetilsalicílico a varones con riesgo de infarto del miocardio.

El internista deberá permanecer atento a síntomas depresivos, intento de suicidio, sufrimiento anormal o sin motivo, cambios en la función cognoscitiva, lesiones malignas en la piel, arteriopatía periférica y dientes flojos con caries o gingivitis.

Al parecer hay consenso sobre la utilidad de una adecuada historia clínica; asimismo, de que la mejor prueba es el interrogatorio orientado por grupos de edad y factores de riesgo, con acciones educativas dirigidas al fomento de la salud en la población.

Las consideraciones anteriores no excluyen la utilidad de muchas otras pruebas en los estudios de prevalencia, pero éstas representan una interrogante epidemiológica que se resuelve mediante escrutinio protocolizado, planteamiento conceptualmente diferente del que hace el clínico ante un paciente específico.

Es incuestionable la importancia del diagnóstico precoz de las enfermedades, en particular aquellas en que la intervención del médico puede mejorar el pronóstico o la calidad de vida; de igual trascendencia resulta la identificación de los factores de riesgo, en cuyo manejo terapéutico se encuentra el verdadero enfoque moderno de la medicina. Sin embargo, no puede soslayarse que los costos de la atención a la salud exigen el empleo de soluciones razonadas (cuando no racionadas), por lo que es necesario reconsiderar las rutinas y adaptar las estrategias a los casos individuales. Esta orientación restituye a la clínica tradicional su valor como piedra angular de las decisiones médicas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. Can Med Assoc J. 1979;121:1193.
- Medical Practice Committee. American College of Physicians. Periodic health examination: a guide for designing individualized preventive health care in the asymptomatic patient. Ann Intern Med 1981;95:729.
- Nellen H, Lifshitz A, Halabe J. Pruebas diagnósticas en adultos asintomáticos. Rev Med IMSS 1995;8:114.
- Speicher CE, Smith JW Jr. Elección de las Pruebas de Laboratorio más convenientes. México: El Manual Moderno, 1987;111.
- Williams SV, Eisenberg JM, Pascale LA, Kitz DS. Physicians' perceptions about unnecessary diagnostic testing. Inquiry 1982;19:363.

5 ■ Humanismo en medicina interna

Alberto Lifshitz C.

El término "humanismo" ha sido motivo de confusión, en buena medida porque la traducción al español de los términos ingleses *human* y *humane* no distingue entre ambos; porque se utiliza la misma palabra (humanidad) para referirse al género y a ciertos valores caritativos, y porque los adjetivos humano, humanitario, humanístico y humanista, que poseen la misma raíz, reflejan cualidades diferentes, y si bien todos son aplicables al desideratum de internista, algunos tienen matices que no sólo los identifican con virtudes.

Humano es lo que pertenece al hombre o a la humanidad, además de señalar lo éticamente bueno. Cuando se dice que "errar es humano" se alude a la imperfección del hombre; la frase "es humano que quiera favorecer a su hermano" se refiere al atributo atenuante de una acción que no es totalmente lícita, pero se justifica por la débil naturaleza del hombre. En el sentido moral, entonces, lo humano también es la justificación

de ciertos actos que no son totalmente virtuosos. De acuerdo con esta paradoja, se puede decir que es humano que la medicina se haya deshumanizado. El calificativo *humanitario*, que corresponde al inglés *humane*, se refiere a lo bondadoso, benevolente, tierno, piadoso, y su antónimo es lo inhumano, lo cruel. De manera también paradójica, en Estados Unidos las sociedades humanitarias (*humane societies*) suelen ser asociaciones protectoras de animales.

Al médico suele negársele su carácter humano cuando se enfoca la profesión como un apostolado, una entrega y un sacrificio, tanto de su persona como de su familia. Tal vez los mismos médicos se han encargado de perpetuar esta visión, que han aprovechado a la perfección los administradores de la atención médica. Sin embargo, es necesario reconocer que el médico tiene necesidades propias, sensibilidad y afectividad, y que no está exento de ambiciones y pasiones; que su responsabilidad profesional no lo margina de los prodigios y horrores de la vida mundana y secular, y que si no se ha hecho énfasis en los derechos del médico es por no supeditar a éstos los del paciente.

Es cierto que la medicina es el prototipo de una profesión humanitaria, caritativa, compasiva y solidaria, y que sus valores más encomiables se relacionan con el bienestar de los enfermos y la salud de las personas; pero como ser humano, y como miembro de una sociedad con diversos intereses, el médico no está exento de las influencias de su propia subjetividad, sus afectos, temores y rencores, así como de los valores que esa sociedad exalta.

El término *humanismo*, propiamente dicho, tiene dos acepciones: por un lado se refiere al movimiento literario y filosófico originado en Italia en la segunda mitad del siglo XIV, como parte del Renacimiento, el cual se difundió de esa nación a otras partes de Europa y fue origen de la cultura moderna; por otra parte, designa a los movimientos filosóficos cuyo fundamento es la naturaleza humana, los límites e intereses del hombre.

Las corrientes filosóficas antropocentristas señalan que "el hombre es la medida de todas las cosas". Se puede reconocer un humanismo cristiano, para el que la realización plena del hombre ocurre después de la muerte; un humanismo renacentista, basado en la convicción de que el conocimiento eleva al hombre; un humanismo marxista, que propone la construcción de una sociedad ideal donde surjan las condiciones para el desarrollo óptimo del hombre; un humanismo científico-técnico, el cual afirma que el desarrollo humano se cimienta en el progreso tecnológico; un humanismo existencialista, en que el hombre supera la angustia y se convierte en pastor de su propio ser.

Como el objeto de estudio y atención del médico es el hombre, frecuentemente el hombre enfermo, la orientación filosófica de la medicina consiste en propiciar la mayor actualización posible de las potencialidades humanas. Si se considera la salud como el sustento básico del desarrollo humano, la aportación de la medicina trasciende la simple recuperación de un mínimo de bienestar o la reincorporación de un engrane a la maquinaria social, y se convierte en plataforma de despegue para que las personas expresen plenamente sus aptitudes. Al conceder una suprema jerarquía al hombre y los valores humanos, ponderar las características específicamente humanas por encima de las puramente biológicas, comprender y aceptar las fortalezas y debilidades de los integrantes del género humano, ofrecer amplitud a los hombres y valorar las oportunidades para que se expresen los frutos del espíritu humano, se configura un humanismo que subyace en la práctica médica. Podría hablarse de un "humanismo sanitario" en el cual el desarrollo pleno de las potencialidades humanas depende de la salud de los individuos y de las sociedades.

Por otro lado, el fenómeno cultural del Renacimiento se caracterizó, además del antropocentrismo (en vez del teocentrismo que definió a la Edad Media), por el retorno de los cánones griegos, la preponderancia de las artes sobre la ciencia y la filosofía, el fin del feudalismo, la Reforma protestante y el desarrollo de muchos inventos y descubrimientos. Su fundamento fue la aceptación del hombre como totalidad conformada por cuerpo y alma; es decir, se admitió la importancia del cuerpo y de lo mundano, a diferencia del Medioevo, que dio preeminencia a lo espiritual. Además se reconocieron la dignidad y la libertad del hombre; su destino como dominador del mundo; su historicidad, que implica la reconciliación con su pasado sin las limitaciones y ataduras de la Edad Media; el valor humano de lo clásico, con lo que se dio importancia a la educación del hombre; y la naturalidad del hombre, con lo que el conocimiento de la naturaleza (incluida la biología humana) dejó de ser pecado.

Debe reconocerse que el médico tiene necesidades propias, sensibilidad y afectividad, y que no está exento de ambiciones y pasiones; que su responsabilidad profesional no lo margina de la vida mundana y secular

Humanismo se refiere al movimiento literario y filosófico originado en la segunda mitad del siglo XIV, así como a los movimientos filosóficos que tienen como fundamento la naturaleza humana, los límites e intereses del hombre. El humanismo puede reconocerse como cristiano, renacentista, marxista, científico-técnico y existencialista

Se dice que "aquel que sólo sabe medicina, ni medicina sabe". Por ello, la práctica de la medicina, en particular de la medicina interna, tiene que ver con la cultura, tanto en su sentido de conocimiento universal como de las costumbres y tradiciones de un pueblo

Es probable que de estas características de la cultura renacentista nacieran las denominadas *humanidades*, y que el término tal vez proceda de la división que se hizo, a fines del siglo pasado, del saber humano en dos grandes campos: ciencias naturales y humanidades. Las primeras se relacionan con el conocimiento de la naturaleza y las segundas con el del espíritu. Aunque las humanidades en su origen comprendían historia, economía, política, derecho, ética, religión, poesía, arquitectura y música, actualmente se acepta que cualquier disciplina o área pertenece a ellas si una persona la aborda filosóficamente para adquirir una cultura general. En otras palabras, hoy en día se califica como humanista (en el sentido de cultivador de las humanidades) a quien posee una vasta cultura, tanto en el terreno de la ciencia como en el de las disciplinas no científicas.

Del médico se ha dicho que "aquel que sólo sabe medicina, ni medicina sabe". La medicina está inscrita en la cultura, es parte de la vida; la enfermedad es protagonista de las vidas individuales y de la historia. No es gratuito que muchos reconocidos artistas y hombres de cultura hayan sido y sean médicos. Una profesión que penetra de manera tan profunda en las vidas ajenas, tan cercana a la intimidad de las personas, tan expuesta a la visión de las penurias y las tragedias cotidianas, testigo de la vida misma en todo su dramatismo, no puede conceptuarse como técnica, aséptica, descontextualizada. La práctica de la medicina, en particular de la medicina interna, tiene que ver con la cultura, tanto en su sentido de conocimiento universal como de las costumbres y tradiciones de un pueblo. La medicina se aprende en los libros especializados pero también en novelas, biografías, textos de historia o filosofía, pinturas y en la música. La enfermedad es un acontecimiento culminante, crítico, trascendente en la vida de las personas, las familias y las comunidades, y no puede ser enfrentado como un hecho aislado, circunstancial y trivial. Aunque las carreras de medicina y los cursos de especialización en medicina interna no suelen incluir asignaturas humanísticas, la orientación y el ejemplo de muchos docentes puede salvar este vacío programático. En todo caso, el internista tiene la responsabilidad ética de complementar su cultura mediante la educación extracurricular para cumplir mejor su función social.

En conclusión, el humanismo es una de las características distintivas de la práctica ideal de la medicina interna, aunque habría que diferenciar entre el simple conocimiento de temas humanísticos, la actitud humanista y la conducta humanista. Al reconocer la condición humana del internista se pondera su humanitarismo y su preocupación por los valores del hombre.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Arnold RM, Povar PG, Howell JD. The Humanities, humanistic behavior, and the humane physicians: a cautionary note. *Ann Intern Med* 1987;160:313.
- Charon R. The Internist's reading: Doctors at the heart of the novel. *Ann Intern Med* 1994; 121:390.
- Chávez I. Humanismo médico, educación y cultura. México: UNAM, 1991.
- Jones AH. Literature and medicine: traditions and innovations. En: Clarker B, Aycock W. The body and the text. Comparative essays in literature and medicine. Lubbock, Texas: Texas Tech University Press, 1990;11.
- Lifshitz A. Lo humano, humanístico, humanista y humanitario en medicina. *Gac Méd Méx* 1997; 133:237.
- Pérez Tamayo R. Medicina y Cultura. México: UNAM, 1988.
- Treviño-García Manzo N. Humanismo y medicina. *Rev Méd IMSS*, 1993;31:33.

6 ■ Profesionalismo

Manuel Ramiro H.

El diccionario de la Real Academia Española de la Lengua define profesión como: "...empleo, facultad u oficio que cada uno tiene y ejerce públicamente"; profesional

como: "...persona que ejerce una actividad como profesión"; y profesionalista como: "...persona que cultiva o utiliza ciertas disciplinas, artes o deportes como medio de lucro". También define como profesionalista a quien profesa una actividad en el sentido de practicarla con fe. Pero siguiendo a Nietzsche, quizá sea mejor renunciar al intento de establecer una definición, ya que no se puede definir lo que tiene historia.

Según Max Weber, la profesión es un tipo de actividad social que tiene dos características principales: presta un servicio específico a la sociedad en forma institucionalizada, y debe ser indispensable para producir una vida humana digna y de calidad. La profesión se considera como una suerte de vocación, no sólo porque el profesionalista sienta la inclinación de dedicarse a ella, sino también porque debe contar con determinadas aptitudes para su ejercicio y con interés por las metas que persigue, comprometiéndose con ellas sin tener en cuenta los móviles privados que lo impulsen. La profesión no le da al profesional una capacidad cualquiera, sino una facultad peculiar que lo habilita para contribuir con eficiencia e inteligencia al bien común, además de acarrearle un deber con la sociedad.

Las definiciones anteriores ciñen el concepto de profesional al ejercicio de actividades específicas que conjuguen las características descritas; a lo anterior debe sumarse la necesidad de una preparación con sentido universitario que desarrolle las aptitudes indispensables. En estos términos, para que una profesión se considere como tal requiere prestar un servicio específico a la sociedad el cual sea necesario para ésta y que contribuya a mejorar su calidad de vida. ¿Qué sentido tendría una profesión si no contribuye al bien común que la legitima? Un profesionalista carece de sustento si no ejerce con el sentido de perseguir o proporcionar el bien implícito en su actividad.

Los motivos personales para aprender una profesión y ejercerla casi siempre son válidos, y en ocasiones el tener un *modus vivendi* superior y un mejor *status* social pueden constituir un aliciente para el profesional, lo cual con frecuencia impulsa al estudiante a buscar el nivel profesional; sin embargo, sólo son justificables —se vuelven razones, dice Adela Cortina— si se conjuntan con las metas comunes de la profesión.

En un sentido comprometido con la modernidad de las profesiones, los profesionalistas tienen el deber de mejorar la vida cotidiana. En este sentido, las actividades profesionales, cada una con sus características específicas, forman parte del ámbito público (que es el escenario de los cambios sociales), entre cuyas metas se encuentra esa evolución de la calidad de vida.

Los fines legítimos de una profesión van de la mano con los hábitos que es necesario desarrollar para obtener el nivel profesional y, más aún, para conservarlo. Esos hábitos, que hoy se denominan virtudes, eran llamados por los griegos *aretai*, excelencias. Por eso la búsqueda continua de la excelencia confiere al profesionalismo su verdadero sentido, y liga al profesionalista común y corriente con la intención de dar a la sociedad el mayor beneficio posible, acción individual que da a las organizaciones donde labora su verdadero sentido social. Es importante agregar que se requiere gran madurez para ejercer una profesión de manera satisfactoria, y que tanto la madurez como la satisfacción desembocan en una actitud profesional, con la consecuente búsqueda de la excelencia.

Profesionalismo es, pues, el compromiso personal con los objetivos de la profesión; el deseo de ejercerla continuamente de la mejor forma posible, respetando su sentido social; la continua superación personal para mejorar las capacidades y actitudes necesarias para practicarla.

Podría cuestionarse cuáles o cuántas actividades humanas quedan comprendidas en este concepto de profesión; sin embargo, resulta evidente que la medicina cumple con estos requisitos y debe entenderse como una actividad profesional cuyo ejercicio demanda gran profesionalismo. La medicina interna requiere en especial de esta última característica para su aprendizaje y ejercicio, ya que la complejidad cognoscitiva, la dificultad de los juicios, las decisiones que hay que tomar ante un adulto enfermo al que se analiza con un enfoque integral requieren no sólo de aptitudes y habilidades, sino también de compromiso y responsabilidad, y al mismo tiempo de satisfacción y búsqueda continua de superación y excelencia.

Una de las mayores dificultades para alcanzar el profesionalismo consiste en conocer los compromisos y fines de la medicina interna. En este sentido es válida una de las acepciones que se dio inicialmente al acto de profesar, pero no como un ejercicio de fe

La profesión no le da al profesional una capacidad cualquiera, sino una facultad peculiar que lo habilita para contribuir con eficiencia e inteligencia al bien común, además de acarrearle un deber con la sociedad

La medicina interna requiere gran profesionalismo para su aprendizaje y ejercicio, ya que la complejidad cognoscitiva, la dificultad de los juicios y las decisiones que hay que tomar ante un adulto enfermo requieren no sólo de aptitudes y habilidades, sino también de compromiso y responsabilidad, y al mismo tiempo de satisfacción y búsqueda continua de superación y excelencia

Para alcanzar el profesionalismo se deben conocer los compromisos y fines de la medicina interna. En este sentido es válida una de las acepciones del acto de profesar, pero no como un ejercicio de fe ciega, sino como un compromiso con los fines de la especialidad a través del conocimiento de los mismos.

ciega, sino como un compromiso con los fines de la especialidad a través del conocimiento de los mismos.

Dicho compromiso debe iniciarse con el conocimiento teórico de la especialidad, e incrementarse con el conocimiento práctico que se desarrolla primero en el entrenamiento y después en el ejercicio profesional. Debe existir el deseo de cumplir con las metas y compromisos, aunque siempre en un marco de libertad que otorgue la posibilidad de abandonarlos y dedicarse a otra actividad profesional.

Quizás uno de los compromisos más importantes de los profesores de medicina interna sea difundir con precisión las metas de la especialidad para que los aspirantes se incorporen, cuando menos, a un marco teórico que les permita conocer las características de la actividad profesional que desean ejercer.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cortina A. *Ética de las profesiones*. Madrid: El País, 20 de febrero de 1998.
 Cortina A. *Ética mínima. Introducción a la filosofía práctica*. 3a ed. Madrid: Editorial Tecnos, 1992.
 Horacio. *Odas y Epodos. Sátiras. Epístolas. Arte Poético*. 4a ed. México: Editorial Porrúa, 1983 (Sepan Cuántos).
 Menéndez A. *Ética profesional*. II a ed. México: Herrero Hnos, 1992.
 Savater F. *Ética como amor propio*. la ed. Barcelona: Grijalbo Mondadori, 1995 (Libro de Mano).
 Savater F. *Humanismo impenitente*. la ed. Barcelona: Anagrama, 1990.

7 ■ Medicina interna ambulatoria

Alberto Lifshitz C.

El internista se desarrolla tradicionalmente en el interior de los hospitales y de preferencia entre pacientes hospitalizados; los hospitales son su sitio de trabajo y toda su preparación se enfoca a ejercer en hospitales generales y aprovechar los recursos disponibles; sin embargo, esto tiende a modificarse.

La tendencia de la atención médica ha empezado a cambiar. Los costos de la atención hospitalaria se han incrementado por muchas razones, por lo cual se han buscado alternativas que resulten más eficientes en términos de costo-beneficio.

La actividad profesional de los internistas se ha desarrollado tradicionalmente en el interior de los hospitales, y de manera preferente con pacientes hospitalizados; más aún, los hospitales han sido el sitio de trabajo natural de los internistas y toda su preparación se ha enfocado a habilitarlos para ejercer en hospitales generales y aprovechar los recursos disponibles en ellos. Por lo tanto, la etapa de formación de los especialistas en medicina interna también se ha desarrollado en los hospitales, de acuerdo con una vieja tradición formalizada por las recomendaciones de Flexner a principios del siglo xx. Se han preferido siempre hospitales grandes con muchas camas, ambiente académico, actividades educativas, investigación clínica y, de preferencia, laboratorios de investigación biomédica, donde los alumnos se exponen a experiencias significativas en los servicios de hospitalización, cuidados intensivos y urgencias. De manera complementaria pueden asistir a los departamentos de anatomía patológica, radiodiagnóstico o laboratorio; pero la consulta externa ha sido en general una actividad marginal, menospreciada por los mismos profesores, acaso complementaria de la hospitalización si no es que exclusivamente prehospitolaria y poshospitolaria.

Sin embargo, la tendencia de la atención médica ha empezado a cambiar. Los costos hospitalarios se han incrementado por muchas razones, y al incorporarse cada vez más los conceptos económicos y financieros en la administración de los servicios médicos se han buscado alternativas que resulten más eficientes en términos de costo-beneficio. Por esta razón, la hospitalización tiende a restringirse a aquellos casos en los que no existen otras opciones. Así han surgido la cirugía de corta estancia (en algunos lugares denominada ambulatoria), el puerperio de corta estancia, la quimioterapia en pacientes externos, la nutrición parenteral en el hogar, la antibioticoterapia intravenosa extrahospitalaria, etc., hasta llegar a lo que se ha denominado *el hospital en casa*. Por supuesto, la hospitalización no puede evitarse, por ejemplo, en los cuidados intensivos.

y en ciertos procedimientos quirúrgicos; pero casi para cualquiera de las antiguas indicaciones existe hoy una alternativa. Los pacientes con insuficiencia cardíaca ya no se tienen que hospitalizar necesariamente; una neumonía puede ser atendida fuera del hospital; ya casi no se aceptan internamientos para estudio, y así sucesivamente.

Por otra parte, la medicina se ha vuelto más proactiva: ya no se espera a que un paciente decida solicitar atención porque no soporta más las molestias, sino que se sale a buscar a los pacientes potenciales antes de que aparezcan esas molestias o de que la historia natural (evolución espontánea) de las enfermedades alcance una etapa irreversible. Los médicos o el personal de salud se acercan a la comunidad para efectuar detecciones, aplicar inmunizaciones o realizar acciones de educación para la salud.

Los internistas, en particular, suelen atender más pacientes ambulatorios que hospitalizados, máxime que en los años últimos la especialidad en cuidados intensivos se ha desarrollado como una disciplina independiente. El internista del futuro practicará de manera predominante una medicina interna ambulatoria, concepto que incluye la atención de pacientes en consulta externa, domiciliaria, telefónica y comunitaria.

Aunque el origen de este cambio de la medicina hospitalaria a la ambulatoria se debe principalmente a razones económicas, ofrece algunas ventajas adicionales, pues el hospital no es precisamente el sitio más seguro para evitar infecciones, accidentes y daños iatrogénicos; tampoco el más "hospitalario" en el sentido de hacer agradable la estancia del huésped. Además, las regulaciones de los hospitales tienden a proteger el trabajo del personal más que la comodidad del paciente, que suele verse limitado en su comunicación con el exterior y en el contacto con sus seres queridos, de manera que una medicina ambulatoria puede resultar más humana.

La medicina atiende proporcionalmente a un número mayor de enfermos crónicos que en lo pasado, y el internista se convierte paulatinamente en el especialista de las enfermedades crónicas cuyo escenario principal de atención es precisamente el terreno ambulatorio, aunque todas ellas pueden requerir hospitalización por periodos breves. Algunos planes curriculares de especialización en medicina interna ya incluyen una alta proporción de actividades relacionadas con la medicina ambulatoria.

A pesar de los argumentos anteriores hay una clara resistencia de los internistas para orientarse hacia la práctica ambulatoria, lo cual puede relacionarse con los escenarios en que se formaron; dicha animadversión es transmitida a los jóvenes, que no obstante están obligados a orientar su carrera en ese sentido. En muchos lugares aún se acostumbra destinar al médico a la consulta externa como castigo.

La práctica de la medicina ambulatoria tiene diferencias con la hospitalaria, algunas de las cuales dificultan la transición. En la consulta externa no suele disponerse de tiempo suficiente para hacer un análisis exhaustivo del expediente (en especial si éste es muy extenso), una exploración completa o para discutir entre colegas acerca de las decisiones más convenientes, procedimientos que resultan comunes ante los pacientes hospitalizados. La presión del tiempo tiene que ver con la cantidad de pacientes que aguardan en la sala de espera para ser atendidos. La atención ambulatoria requiere diferente disposición y organización personal; la consulta externa se puede complementar con la asesoría telefónica y la visita domiciliaria, la división de áreas para procedimiento y el examen previo de los expedientes.

El concepto de medicina ambulatoria no se limita a la consulta externa; abarca los procedimientos que se pueden realizar sin hospitalizar al paciente y la asistencia domiciliaria, así como algunas acciones a distancia y comunitarias. El reto es jerarquizar todas estas actividades bajo una perspectiva académica, ofrecer a los pacientes la mejor atención posible sin desvincularlos de sus actividades cotidianas y su vida familiar, y aprovechar mejor los recursos actuales. Al fin y al cabo esa parece ser la medicina interna del futuro.

A partir de los años últimos, los internistas atienden más pacientes ambulatorios que hospitalizados, ya que la especialidad en cuidados intensivos se ha desarrollado como una disciplina independiente

El internista se ha convertido paulatinamente en el especialista de las enfermedades crónicas, y como resultado ahora se atiende proporcionalmente a un número mayor de enfermos crónicos que en lo pasado

La consulta externa no consiste sólo en medicina ambulatoria, sino que abarca aquellos procedimientos que se pueden realizar sin hospitalizar al paciente así como asistencia domiciliaria, atención a distancia y servicios comunitarios

LECTURAS RECOMENDADAS

Federated Council of Internal Medicine Task Force. The curriculum of internal medicine: an instrument for change. The report of the Federated Council of Internal Medicine Task Force on the Internal Medicine Residency Curriculum, 1996.

Schuster BL. The matrix of ambulatory education. *Ann Intern Med* 1992; 116:1076.

Wartman SA, O'Sullivan PA, Cyr MG. Ambulatory-based residency education: improving the congruence of teaching, learning and patient care. *Ann Intern Med* 1992;116:1071.

8 ■ Decisión terapéutica

Manuel Ramlro H.

En un artículo reciente, The Federated Council of Internal Medicine sugiere algunos cambios en el contenido curricular de la residencia de medicina interna, en el cual destacan las denominadas disciplinas integrales, mismas que divide en tres áreas: en la primera reúne humanismo, profesionalismo y ética médica; en la segunda agrupa método clínico, farmacología clínica, continuidad de los cuidados, entrevista médica, diagnóstico físico, epidemiología y razonamiento clínico cualitativo, medicina legal, calidad de los cuidados médicos, nutrición y medicina preventiva; la tercera incluye cuidados en el domicilio, medicina ocupacional y ambiental, rehabilitación, administración de la práctica médica e informática médica. No se menciona explícitamente la decisión terapéutica; sin embargo, está implícita en la farmacología, la epidemiología y el razonamiento clínicos, entre otras disciplinas.

El autor considera que la decisión terapéutica es sin duda una disciplina integral, ya que en ella se reúnen (o deberían reunirse) múltiples conocimientos y acciones médicas. La culminación del acto médico es la decisión en cuanto a la medida terapéutica, profiláctica o de rehabilitación que debe prescribirse o aconsejarse a un paciente que ha depositado su confianza en el internista. Al enfermo no le importa tanto el nombre de su padecimiento, sino qué acciones son necesarias para cambiar el pronóstico y cómo se le ayudará a modificar la historia natural de esa enfermedad. En la mayor parte de los casos, al enfermo le interesa fundamentalmente cómo recuperar la salud; cómo y con qué van a desaparecer los síntomas; cómo van a disminuir las limitaciones de su estilo de vida.

La decisión terapéutica es la culminación de la atención médica

La decisión terapéutica es, pues, el momento culminante de la atención médica en que se instituye el Tratamiento adecuado con base en el diagnóstico. Es equivoco pensar que una vez establecido el diagnóstico se obtiene de inmediato el Tratamiento, como si una vez etiquetado el enfermo sólo hubiera que consultar el vademécum. Si es cierta la premisa que afirma que no hay enfermedades sino enfermos, y que ningún enfermo es igual a otro, tampoco hay Tratamientos iguales. Del estudio y conocimiento del enfermo surgen las necesidades terapéuticas, y habrá que adecuar esas posibilidades al paciente específico que se encuentra en atención.

Al parecer, las actividades científicas se reducen a los conocimientos fisiopatológicos de la enfermedad y a los complejos métodos auxiliares de diagnóstico, y una vez establecido éste y explicada la fisiopatogenia, la terapéutica se convierte en una actividad no científica. Sin embargo, la elección de la terapéutica y la observación de sus resultados puede ser un hecho científico si se plantea cada vez como un experimento único, individual e irreplicable que puede aportar información, además de que su planteamiento requiere conocimientos estrictos. El avance en la investigación clínica ha permitido conocer con mayor precisión la historia natural de las enfermedades y las posibilidades reales de las medidas terapéuticas.

Las decisiones pueden tomarse con certeza, con riesgo y con incertidumbre, según las situaciones que puedan afectar la respuesta

La decisión terapéutica debe efectuarse en el marco de tres dimensiones: la técnica, la económica y la ética. En cuanto a la dimensión técnica, debe resaltarse que la acción inicia en el diagnóstico, y a partir de éste se plantean las diferentes alternativas, que después son analizadas para determinar cuál es la más adecuada para el caso. Las decisiones pueden tomarse con certeza si el diagnóstico es altamente confiable y se conoce plenamente la maniobra terapéutica; con riesgo si pueden medirse las posibili-

dades y riesgos, y se puede dar un enfoque probabilístico a la selección, y con incertidumbre si se desconocen diferentes situaciones que puedan afectar la respuesta.

Con frecuencia las decisiones se toman con incertidumbre porque las respuestas se desconocen o no se pueden medir. La investigación y la epidemiología clínicas buscan que la mayor parte de las decisiones se tomen en condiciones de certeza o cuando menos de riesgo.

El umbral terapéutico es el punto de confiabilidad del diagnóstico a partir del cual la posibilidad de que exista la enfermedad es suficientemente alta para esperar los beneficios del Tratamiento y correr los riesgos de los efectos secundarios del mismo; cuanto mayores o más graves sean éstos se requerirá un umbral terapéutico más elevado.

Muchas de las decisiones que se toman cotidianamente son sencillas porque el diagnóstico es simple y se dispone de un Tratamiento con utilidad comprobada y con escasos o nulos efectos secundarios. Tal es el caso de algunas parasitosis intestinales, en las que el Tratamiento es eficiente e inofensivo, tanto así que en áreas en que la tasa de prevalencia de esas enfermedades es alta, se puede prescindir incluso del diagnóstico.

En contraste, algunos padecimientos requieren un diagnóstico muy confiable por la alta frecuencia de efectos secundarios del Tratamiento. Tal es el caso de algunos carcinomas, en los cuales además del diagnóstico histopatológico se necesita una serie de auxiliares para estadificar el tumor y decidir si se prescribe o no quimioterapia, y en caso afirmativo elegir la más conveniente.

Sackett menciona que deben tomarse tres decisiones para elegir racionalmente una terapéutica: la primera es identificar el objetivo último del Tratamiento (curación, paliación, alivio, evitar daños mayores, rehabilitación, etc.); la segunda es seleccionar la terapéutica específica, y la tercera consiste en definir la meta (es decir, los signos, síntomas o datos que indiquen cuándo suspender, cambiar o modificar el Tratamiento, o bien mantenerlo).

La selección del Tratamiento debe hacerse con base en estudios controlados que prueben a plenitud el beneficio de la terapéutica y señalen las complicaciones de la misma. Sin embargo, los pacientes con los que se realizan dichos controles son seleccionados de tal manera que en general difieren notablemente de los pacientes habituales; por ello la tarea de decidir la terapéutica en un caso específico constituye, cuando menos en ocasiones, un reto singular.

Al elegir un Tratamiento también debe considerarse la posibilidad de apego al mismo, aunque para conseguir que el paciente siga las indicaciones resulta trascendental la relación que el médico establezca con el enfermo.

Los aspectos económicos de la decisión son muy importantes e interesantes. Desde luego, brindar al paciente la mejor posibilidad terapéutica es parte de la ética médica; sin embargo, el análisis de costo-beneficio y la reflexión sobre el elevado costo de la medicina actual constituyen una obligación para el médico en el momento de tomar la decisión, y le evitarán caer en la futilidad terapéutica e incluso en Tratamientos inadecuados.

La ética médica también obliga al internista a actualizarse para ofrecer al paciente la mejor alternativa de Tratamiento; asimismo, a considerar el cambio generado por la relación médico-paciente, en la que el enfermo ha adquirido autonomía y derecho a la autodeterminación, por lo cual participa en las decisiones terapéuticas y su punto de vista debe ser analizado y respetado.

La decisión terapéutica y la búsqueda de sistematización no sólo deben incluirse en los objetivos de los cursos de especialización, sino también en la práctica cotidiana del internista.

El umbral terapéutico es el punto a partir del cual la posibilidad del diagnóstico posibilita la prescripción de Tratamiento

Un reto singular es la selección del Tratamiento específico, pues debe fundamentarse en estudios controlados que prueben a plenitud su beneficio y señalen las posibles complicaciones

Es fundamental considerar los aspectos económicos en la decisión para brindar al paciente la mejor posibilidad terapéutica; sin embargo, es una obligación del médico analizar el costo-beneficio y reflexionar sobre el elevado costo de la medicina actual

LECTURAS RECOMENDADAS

- Ende J, Kelley M, Sox H. The Federated Council of Internal Medicine's resource guide for residency education: an instrument for auricular change. *Ann Int Med* 1997; 127:454.
- Fenstein AR. Ciencia, medicina clínica y el espectro de enfermedades. En: Beeson PB, Mcdermott W, Wyngaarden JB. Tratado de Medicina de Cecil. México: Interamericana, 1983;3.
- Lifshitz A. La decisión terapéutica. *Rev Med IMSS* 1995;53:439.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Epidemiología clínica. Buenos Aires: Panamericana, 1994;439-444.

9 ■ Medicina por evidencias

José Halabe Cherem

La medicina basada en la evidencia gira en torno a un ideal: la atención individual de los pacientes

Las decisiones médicas se cimientan en un amplio espectro de conocimientos, que incluye desde evidencias científicas, experiencia personal, prejuicios, valores, consideraciones políticas y económicas, hasta principios filosóficos

Todo médico, sin importar el sitio de trabajo, puede enseñar y aplicar la medicina basada en la evidencia, ya sea en forma individual o en equipo

El término "medicina basada en la evidencia" fue acuñado en la Universidad McMaster, de Canadá, en el decenio de 1980 para denominar la estrategia de aprendizaje clínico que los integrantes de la escuela habían desarrollado durante varios años. Dicho método plantea una alternativa a la resolución de problemas cotidianos que el médico enfrenta con relación a diagnóstico, pronóstico y Tratamiento.

La medicina basada en la evidencia se fundamenta en un ideal: que las decisiones en torno a la atención de pacientes individuales implique el "uso concienzudo, explícito y juicioso de la mejor evidencia disponible".

Desde una perspectiva ética, los argumentos más fuertes en favor de la medicina basada en la evidencia consisten en identificar los métodos de atención de la salud mejor evaluados (y por consiguiente establecer también los más inútiles o dañinos) y permitir a los pacientes y a los médicos tomar decisiones mejor informadas. Sin embargo, la presencia de evidencia confiable no garantiza que se tomen decisiones acertadas.

Las decisiones médicas se cimientan en un amplio espectro de conocimientos, que incluye desde evidencias científicas, experiencia personal, prejuicios, valores, consideraciones políticas y económicas, hasta principios filosóficos (como la preocupación por la justicia). No siempre es evidente la forma en que los médicos integran dichos factores para llegar a una decisión final, pero es poco probable que la medicina pueda evadir por completo los juicios valorativos.

La medicina basada en la evidencia representa un ejemplo práctico del "consecuencialismo", el cual sostiene que es posible evaluar una acción midiendo sus consecuencias. Las críticas que se formulan a las filosofías consecuencialistas pueden ser analizadas bajo tres premisas principales: en primer lugar, hay muchos resultados importantes que es imposible medir o definir adecuadamente; en segundo lugar, con frecuencia resulta dudoso qué intereses deben considerarse al definir los resultados; por último, el consecuencialismo puede llevar a conclusiones que resulten poco éticas desde otros puntos de vista.

La información médica es tan vasta, y en ocasiones tan poco útil, que no alcanzaría el tiempo para leerla y analizarla toda. Pero con el advenimiento de las técnicas mediante computadora, los médicos pueden hacer mejor uso de la bibliografía existente.

La medicina basada en la evidencia puede ser enseñada y aplicada por todos los médicos, sin importar el sitio de trabajo, ya sea en forma individual o en equipo. Este método permite al médico su actualización constante, y su enseñanza proporciona a los médicos residentes herramientas para enfrentar cualquier problema clínico en su vida futura.

LINEAMIENTOS PARA BUSCAR LA EVIDENCIA EN MEDICINA

1. Formular una pregunta

La evidencia en medicina se busca de acuerdo con los siguientes puntos: formular una pregunta; buscar artículos clínicos relevantes; evaluación crítica de las evidencias; aplicar los hallazgos a la práctica

La pregunta tendrá que relacionarse con la duda que surja en la atención específica de un paciente, y puede ser diagnóstica, pronóstica o terapéutica. Siempre será específica para el caso que se esté estudiando en ese momento, de manera que en ocasiones la respuesta será exclusiva para ese paciente en particular, y ese conocimiento no necesariamente podrá aplicarse a otro enfermo con características similares. La elaboración de la pregunta debe tener sentido, ya que de ella depende todo el desarrollo de la evidencia.

2. Buscar artículos clínicos relevantes en la literatura

La literatura médica es muy extensa y el conocimiento médico evoluciona tan rápido que resulta imposible leer todos los artículos del tema en cuestión. La práctica de la

medicina basada en evidencias requiere información médica mediante computadora y accesible en el sitio de trabajo del clínico.

3. Evaluación crítica de las evidencias

Este paso permite al clínico evaluar con objetividad los resultados descritos en función de su validez y utilidad. Los estudios revisados deberán seguir una metodología rigurosa para descartar una amplia proporción de información médica publicada que carece de relevancia, y que por ello no es confiable para contestar las preguntas.

4. Aplicar los hallazgos a la práctica

Los resultados obtenidos podrán aplicarse en el manejo del paciente mediante sustento bibliográfico. Por otro lado, esto le permite al médico actualizarse constantemente y proponer protocolos de investigación en caso de que la pregunta no tenga la suficiente evidencia para ser respondida.

Los médicos clínicos de todos los niveles de experiencia pueden enseñar y practicar la medicina basada en evidencias, y utilizarla para cerrar la brecha entre una buena investigación y la práctica clínica.

La medicina basada en evidencias tiene ventajas adicionales, algunas individuales, otras para los equipos clínicos y algunas más para los pacientes. Las primeras permiten a los médicos su actualización cotidiana, mejorar la comprensión de los métodos de investigación, incrementar la confianza en las decisiones de manejo, familiarizarse con el manejo de la computadora y las técnicas de información y perfeccionar los hábitos de lectura.

Entre las ventajas para los equipos clínicos se hallan dar al grupo un marco de trabajo para la resolución de problemas y facilitar las técnicas de enseñanza. También permite a los estudiantes de pregrado y a los residentes de la especialidad integrarse en forma activa y equitativa al equipo de trabajo.

Al posibilitarse un uso más eficaz de los recursos y fomentar una mejor comunicación con los pacientes en relación con las razones que fundamentan las decisiones de manejo se estrecha la relación médico-paciente.

Indiscutiblemente existen algunas desventajas, como el tiempo que toma aprender y desarrollar esta metodología, así como el costo de los equipos de cómputo y de información bibliográfica. Asimismo, poner al descubierto lagunas del conocimiento puede resultar frustrante para los médicos jóvenes que pudieran esperar una respuesta objetiva a su interrogante.

Por otra parte, no todas las fuentes de información bibliográfica por computadora están completas, y en ocasiones la búsqueda prolongada de literatura puede ser inútil y desalentar a algunos médicos. Quienes acostumbran dar órdenes de manera autocrática pueden sentirse amenazados por este método.

La medicina basada en la evidencia también ayuda a promover la enseñanza autodirigida, el trabajo en equipo y la formación de mejores médicos. Puede llevarse a la práctica en cualquier situación en que exista duda respecto de algún punto del diagnóstico, el pronóstico o el manejo del paciente. Es un método más en el abordaje de un paciente y el conocimiento médico, ciertamente complementario a la experiencia y a otras técnicas educativas.

En el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, las sesiones bibliográficas se han realizado en los últimos años mediante el planteamiento de alguna duda en el manejo de un paciente, misma que puede provenir de un alumno de pregrado o de posgrado, o de un médico de base. Se deja como tarea la resolución específica de esa pregunta, en forma individual, y la semana siguiente cada integrante de la sesión debe contestar la interrogante planteada. También se analiza la metodología de los artículos revisados.

Además, durante la visita se emplea el mismo método, y las dudas de las preguntas planteadas se resuelven inmediatamente mediante la recolección de datos de los diferentes medios de información médica a través de Internet.

No todas las fuentes bibliográficas por computadora son completas, y en ocasiones la búsqueda prolongada de literatura puede resultar inútil

La medicina basada en la evidencia ayuda a promover la enseñanza autodirigida, el trabajo en equipo y la formación de mejores médicos

La medicina basada en la evidencia, tal como se describe en párrafos anteriores, se concentra sobre todo en la eficacia de los Tratamientos individuales, pero los médicos no deben atender exclusivamente las necesidades de pacientes individuales, sino preocuparse también por temas referidos a la eficiencia y la salud de la población en general.

Algunos autores, como Eddy, han sugerido que sólo debe exigirse que los fondos de atención a la salud paguen las intervenciones realizadas cuando exista la evidencia suficiente de que producirán el resultado perseguido. El ministro de salud australiano, Michael Wooldridge, un fuerte partidario de la medicina basada en la evidencia, ha adoptado una postura similar al declarar que "...pagaremos sólo aquellas operaciones, medicamentos y Tratamientos que hayan probado su eficacia de acuerdo con la evidencia existente".

La medicina basada en la evidencia tiene un sólido ideal ético y clínico que permite identificar los métodos óptimos para el cuidado de la salud y posibilita a pacientes y médicos la toma de mejores decisiones informadas.

La identificación de los métodos óptimos para el cuidado de la salud y la forma de tomar mejores decisiones informadas son resultado de la medicina basada en la evidencia

LECTURAS RECOMENDADAS

- Eddy DK. Benefit language, criteria that will improve quality while reducing costs. JAMA 1996;275:670.
 Halabe J, Nellen H. Medicina basada en evidencias. Rev Méd IMSS 1996;34:413.
 Halabe J. Medicina basada en evidencias. Gac Méd Méx 1998; 134:317.
 Kerridge I. Ética y medicina basada en la evidencia. BMJ (ed latinoamericana) 1998;6:230.
 Nellen H, Halabe J. Medicina basada en la evidencia clínica. Rev Fac Méd 1997;4

Sección II

Diabetes mellitus

Director de área:

Alberto C. Frati Munari



10. DIABETES MELLITUS Y TRASTORNOS AFINES <i>Alberto C. Frati Munari</i> <i>C. Raúl Ariza Andraca</i>	16. INFECCIONES Y DIABETES MELLITUS <i>C. Raúl Ariza Andraca</i> <i>Alberto C. Frati Munari</i>
11. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS <i>Alberto C. Frati Munari</i> <i>C. Raúl Ariza Andraca</i>	17. COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS <i>Alberto C. Frati Munari</i> <i>C. Raúl Ariza Andraca</i>
12. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS <i>Alberto C. Frati Munari</i> <i>C. Raúl Ariza Andraca</i>	18. RETINOPATIA DIABÉTICA <i>Alberto C. Frati Munari</i> <i>C. Raúl Ariza Andraca</i>
13. COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES MELLITUS <i>Alberto C. Frati Munari</i> <i>C. Raúl Ariza Andraca</i> <i>J. Rafael Olivera González</i>	19. NEFROPATIA DIABÉTICA <i>C. Raúl Ariza Andraca</i> <i>Alberto C. Frati Munari</i>
14. HIPOGLUCEMIA Y ALTERACIONES DE LA GLUCORREGULACIÓN <i>C. Raúl Ariza Andraca</i> <i>Alberto C. Frati Munari</i>	20. NEUROPATÍA DIABÉTICA <i>Alberto C. Frati Munari</i> <i>C. Raúl Ariza Andraca</i>
15. ACIDOSIS LÁCTICA <i>C. Raúl Ariza Andraca</i> <i>Alberto C. Frati Munari</i>	21. PIE DIABÉTICO <i>Alberto C. Frati Munari</i> <i>C. Raúl Ariza Andraca</i>
	22. DIABETES Y EMBARAZO <i>Alberto C. Frati Munari</i> <i>C. Raúl Ariza Andraca</i>

10 ■ Diabetes mellitus y trastornos afines

*Alberto C. Frati Munari
C. Raúl Ariza Andraca*

DEFINICIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad originada por diversas causas. Se caracteriza por hiperglucemia secundaria a deficiencia de acción o cantidad de insulina, que si no se trata de manera apropiada puede provocar alteraciones metabólicas agudas y trastornos crónicos que deterioran la función y la estructura de diversos órganos.

La diabetes mellitus ocasiona hiperglucemia, alteraciones metabólicas agudas y a largo plazo deterioro del funcionamiento de diversos órganos

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes. En Estados Unidos se calcula una incidencia anual de 20 nuevos casos de diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependiente) y de 200 de tipo 2 (no insulinodependiente) por cada 100 000 habitantes. En México, la incidencia de diabetes tipo 1 es notablemente menor: 0.4 en hombres y 0.7 en mujeres; la incidencia de diabetes tipo 2 se desconoce, pero quizá sea superior a la estadounidense, ya que en una revisión de 661 000 personas adscritas al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en un área del noreste de la ciudad de México, realizada en 1998, se encontró una incidencia de 139/100 000 habitantes mayores de 24 años.

Tal vez la incidencia vaya en aumento, ya que en los últimos decenios la frecuencia de diabetes ha aumentado en todo el mundo. Por ejemplo, entre 1980 y 1990 el número de consultas en el IMSS aumentó 340%, cinco veces más que el incremento de la población adscrita a esa institución. En el programa "detección temprana de diabetes mellitus" del mismo Instituto se observó aumento progresivo de los casos encontrados; además, la tasa de mortalidad por esa enfermedad en México ha aumentado en forma progresiva.

La prevalencia mundial de diabetes de cualquier tipo es alrededor de 5%, ligeramente mayor en el sexo femenino que en el masculino (1.2:1); aumenta con la edad, es más elevada en algunos países, y en el mismo país puede variar según el área geográfica o los grupos étnicos. Por ejemplo, en Estados Unidos la prevalencia en varones blancos es de 5%, en los de raza negra de 8.5%, en los de ascendencia mexicana de 14% y en los indios Pima de 40%. En la ciudad de México, en 1988, se encontró una prevalencia en adultos de 8.7 por ciento.

Según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas en México, aplicada en 1992 y 1993 a 15 474 individuos de 20 a 69 años de edad, la prevalencia fue de 6.7%, aunque recalculada con los criterios actuales para el diagnóstico aumenta a 8.4%; de los encuestados, 66.6% sabían que eran diabéticos y 33.3% lo ignoraban. La prevalencia fue ligeramente superior en los estados del norte del país y menor en el centro; también varió según el índice de masa corporal (IMC): los individuos con IMC <25 tuvieron baja prevalencia (3.8%), en tanto que 12.1% de aquellos con IMC >35 presentaron la enfermedad. La prevalencia también varió con la edad: 0.6% en menores de 25 años,

La diabetes de cualquier tipo tiene mayor prevalencia en la mujer que en el varón (1.2:1); aumenta con la edad y es mayor en algunos países

La Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas en México entre individuos de 20 a 69 años de edad señala una prevalencia de diabetes de 6.7%, que recalculada con los criterios diagnósticos actuales aumenta a 8.4%

La prevalencia de diabetes mellitus en México manifiesta aumento progresivo de los casos, desde "2% en el decenio de 1960 hasta la cifra actual, que es al menos tres veces mayor

En México, la tasa anual de mortalidad por diabetes por cada 100 000 habitantes ha aumentado de 3 en 1950 a 8 en 1960, a 18 en 1970, a 21 en 1980 y a 32 en 1990

7% en el grupo de 40 a 44 años, 19% en sujetos de 60 a 64 años y 22% en individuos de 64 a 69 años. Por tanto, el riesgo de padecer diabetes mellitus varía según la edad de la población que se analice; en este caso fue de 6.7 % en el rango de 20 a 69 años, de 13.8% en el de 40 a 69 años y de 17.9% en el de 50 a 69 años. Estos datos pueden explicar también los diferentes resultados entre las diversas investigaciones epidemiológicas.

Aunque se ha utilizado diferente metodología, los estudios de prevalencia de diabetes mellitus en México permiten observar aumento progresivo de los casos, desde "2% en el decenio de 1960 hasta la cifra actual, que al menos es tres veces mayor. El aumento de prevalencia de diabetes puede relacionarse con los cambios en las condiciones de vida (como incremento de la población urbana y disminución de la rural) y con las consecuentes modificaciones del tipo y cantidad de alimentos y actividad física, entre otros. En las encuestas también se ha observado gran asociación entre la diabetes y la presencia de hipertensión arterial, trastornos de los lípidos, obesidad e infarto del miocardio.

La importancia económica derivada de la diabetes mellitus es enorme, sobre todo si se considera la pérdida laboral que implican la ceguera por retinopatía diabética, las amputaciones originadas por neuropatía y macroangiopatía, y la insuficiencia renal.

La mortalidad directa o indirecta por diabetes mellitus es elevada. En México, la tasa anual de mortalidad por ese mal aumentó de 3/100 000 habitantes en 1950 a 8 en 1960, 18 en 1970, 21 en 1980 y 32 en 1990; en individuos con diabetes mellitus tipo 2 por cualquier causa fue "1.4 respecto de la población general (40% de incremento en el riesgo de muerte). La causa de muerte más común en los diabéticos es la enfermedad cardiovascular, cuyo riesgo de fallecimiento es dos a cuatro veces mayor que en la población general. Más aún, la frecuencia de infarto del miocardio en diabéticos sin cardiopatía previa es tan alta como en los individuos no diabéticos con infarto previo. El riesgo de muerte cardiovascular se incrementa en forma progresiva y continúa conforme aumenta la glucemia en ayunas o dos horas después de la ingestión de glucosa a partir de 6 mmol/L (108 mg/100 ml).

DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS Y CATEGORÍAS RELACIONADAS

El diagnóstico de diabetes mellitus se establece según cualquiera de las siguientes condiciones:

- 1. Síntomas clásicos (cuadro 10-1) y glucemia inequívocamente anormal (cuadro 10-2).
- 2. Aumento de la glucemia en ayunas en más de una ocasión.
- 3. Aumento de la glucemia al azar (en cualquier hora del día) en más de una ocasión.
- 4. Prueba de tolerancia a la glucosa con cualquier cifra diagnóstica (cuadro 10-2) en más de una ocasión.

En la actualidad se acepta que para el diagnóstico de diabetes mellitus se realice la prueba de tolerancia a la glucosa con una dosis por vía oral de 75 g de glucosa diluida en agua, ingerida en cinco o 10 mln en condiciones estables (cuadro 10-3), y de preferencia sin la influencia de medicamentos (cuadro 10-4). La Asociación Americana de la Diabetes propone que durante la gestación se usen los criterios de O'Sullivan y Mahan para la prueba de tolerancia a la glucosa administrando 100 g de glucosa y prolongando la curva hasta 180 mln, con criterios algo distintos de los aceptados por la Organización

Cuadro-10-1. Manifestaciones clínicas iniciales de la diabetes mellitus

Polifagia	Cetoacidosis: hiperpnea, deshidratación grave, aliento cetósico, coma
Polidipsia	Balanitis diabética
Poliuria	Vaginitis por <i>Candida albicans</i>
Pérdida rápida de peso	Neuropatía
Astenia	Impotencia
Tendencia al sueño	Claudicación intermitente
Visión borrosa	
Sequedad de mucosas, deshidratación	

Cuadro-10-2. Interpretación de las cifras de glucosa sérica

	Tolerancia a la glucosa				
	En ayunas	60 o 90 min	120 min	Alazar	
Normal	< 110 (6.1)	<200 (11.7)	< 140 (7.7)	< 140 (7.7)	
Glucemia en ayunas anormal	110-125				
Alteración de la tolerancia a la glucosa			140 a 199		
Diabetes mellitus	≥ 126 (7.0)	≥ 200 (11.1)	≥ 200 (11.1)		

Cifras expresadas en mg/100 ml; cifras entre paréntesis en mmol/L.

Mundial de la Salud (OMS), que utiliza los mismos parámetros que en ausencia de gestación (cuadro 10-5).

Las categorías relacionadas con la diabetes mellitus son: *alteración de la glucemia en ayunas* y de la *tolerancia a la glucosa*, y *diabetes gestacional*; se consideran clases de riesgo estadístico la *anormalidad previa de la tolerancia a la glucosa* y la *anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa*.

Alteraciones de la glucemia en ayunas y de la tolerancia a la glucosa

Este trastorno se caracteriza por cifras de glucosa superiores a las normales pero inferiores a las consideradas como de diabetes mellitus (cuadro 10-2). Este diagnóstico se justifica porque, por un lado, no tiene la connotación "preocupante" del diagnóstico de diabetes y puede ser trascendente para las compañías de seguros; además, la mayoría de los pacientes (— 75%) no desarrolla diabetes a largo plazo. Por otro lado, el comportamiento de los individuos con glucemia en ayunas anormal (110-125 mg/100 ml o 6.4-6.9 mmol/L) o con alteración de la tolerancia a la glucosa tampoco es del todo normal, ya que la frecuencia de aparición de diabetes y la presencia de alteraciones ateroscleróticas son mayores que en las personas con tolerancia normal a la glucosa. Alrededor de 25 % de individuos con estas condiciones desarrollan diabetes mellitus a largo plazo. La alteración de la tolerancia a la glucosa es una característica común del síndrome de resistencia a la insulina (cuadro 10-6).

La glucemia en ayunas alterada tiene, por sí sola, menor sensibilidad para diagnosticar anormalidad que la glucemia de dos horas en la prueba de tolerancia a la glucosa oral; por tanto, en la población general la prevalencia de tolerancia anormal a la glucosa es mayor que la de la glucemia en ayunas anormal. Al relacionar los resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa en la población general, el número de factores de

La glucemia en ayunas anormal o la alteración de la tolerancia a la glucosa da lugar a que el individuo tenga alteraciones ateroscleróticas con mayor frecuencia que la población normal

Cuadro 10-3. Normas para la realización de la prueba de tolerancia a la glucosa

Condiciones previas

- Sin Tratamiento con fármacos que puedan aumentar o disminuir la glucemia (cuadro 10-4)
- Sin estrés agudo, infecciones agudas ni otras endocrinopatías
- Sin dieta muy hipocalórica (se aconseja ingestión de hidratos de carbono > 150 g/día)
- Sin marihuana ni ingestión reciente de alcohol
- Actividad física normal (la inactividad de los pacientes encamados en hospital puede alterar la prueba)

Horario y ayuno

En la mañana, después de 10 a 16 h de ayuno. Se permite la ingestión libre de agua

Dosis

75 g de glucosa en 250 a 300 ml de agua, ingerida en 5 a 10 min (niños, 1.75 g/kg de peso corporal)

Condiciones durante la prueba

En reposo, sentado, sin fumar y en ayuno total

Mediciones

- Sangre venosa o capilar, plasma o suero
- A los 0 a 120 min (60 y 90 min optativos)
- Durante la gestación, 180 min

Cuadro 10-4. Fármacos que pueden modificar la glucemia y la tolerancia a la glucosa

Acción hiperglucemlante		
Acido nalidixico	Estrógenos	Inferieron alfa
Acido nicotínico	Fenfluramina	Morfina
Adrenalina (epinefrina)	Fenotiazinas	Naproxeno
Diazóxido	Glucagon	Nitrofurantoína
Difenilhidantoína	Glucocorticoides	Pentamida
Diuréticos	Heparina	Propranolol
Acetazolamida	Hormona tiroidea	Reserpina
Acido etacrínico	Indometacina	Tricíclicos
Furosemida		
Tiazidas		
Acción hipoglucemlante		
Acido acetilsalicílico	Clofibrato	Inhibidores de la monoaminoxidasa
Anfetaminas	Haloperidol	Oxitetraciclina
Ciproheptadina	Hormonas tiroideas	

riesgo cardiovascular presentes se encuentra en caso de diabetes > glucemia en ayunas anormal + tolerancia a la glucosa anormal > tolerancia a la glucosa anormal sola > glucemia en ayunas anormal sola > prueba normal. Por tanto, la sola medición de glucosa en ayunas no es suficiente para diagnosticar grupos de riesgo.

Diabetes gestacional

Se refiere a la diabetes mellitus o alteración de la tolerancia a la glucosa que aparece *de novo* durante el embarazo (por lo general durante el segundo o tercer trimestre), no a la que existía previa a la gestación. El diagnóstico se fundamenta en los mlsmos datos mencionados antes, a condición de que se presenten durante el embarazo y con la salvedad de las cifras de glucemia que se consideran diagnósticas durante la gestación (cuadro 10-5).

La importancia de la diabetes gestacional estriba en que se ha demostrado una clara asociación con el aumento de morbilidad fetal, lo cual se corrige con control estricto de la glucemia. Esta observación incluye a las diabéticas que se embarazan.

Una vez terminada la gestación se reclasifica a la paciente, y para ello suele requerirse una nueva prueba de tolerancia a la glucosa. Las probabilidades son que siga siendo diabética, y se clasificará según el tipo de diabetes (véase más adelante) cuyos valores sugieran tolerancia anormal a la glucosa o bien que la prueba de tolerancia a la glucosa sea normal. Este último caso se denominará "anormalidad previa de la tolerancia a la glucosa". Alrededor de 40% de las mujeres con diabetes gestacional desarrollan diabetes tipo 2 en los siguientes 10 o 15 años, y otro 20% en etapa posterior.

CLASES DE RIESGO ESTADÍSTICO AUMENTADO (TOLERANCIA A LA GLUCOSA NORMAL CON ALTO RIESGO DE DIABETES MELLITUS)

Anormalidad previa de la tolerancia a la glucosa

En esta categoría se incluyen los pacientes que por situación de estrés (cirugía, embarazo, infección grave, traumatismos, sobrepeso, etc.) tuvieron hiperglucemla en forma

Cuadro 10-5. Criterios diagnósticos de diabetes gestacional

Dosis: 100 g de glucosa por vía oral	
	Valores de glucosa sérica
En ayunas	> 105 mg/dl (5.8 mmol/L)
Una hora	> 190 mg/dl (10.5 mmol/L)
Dos horas	> 165 mg/dl (9.2 mmol/L)
Tres horas	> 145 mg/dl (8.1 mmol/L)

Dos valores superiores a los anotados son diagnósticos.

ta mayor morbilidad fetal se corrige mediante control estricto de la glucemia

Cuadro 10-6. Características del síndrome de resistencia a la insulina (síndrome X)

Alteración de la tolerancia a la glucosa o hiperglucemia
 Hiperinsulinemia
 Menor sensibilidad a la acción hipoglucemante de la insulina exógena
 Hipertensión arterial
 Obesidad
 Hipertrigliceridemia
 Disminución de los valores séricos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL)
 Hiperuricemia

transitoria, incluso con manifestaciones clínicas y con la necesidad de insulino-terapia por tiempo breve, pero una vez resuelto el problema agudo quedaron con repetidas determinaciones de glucemia en ayunas y con prueba de tolerancia a la glucosa normales. Estas personas no se comportan como diabéticas en cuanto a las circunstancias habituales, pero ante un nuevo motivo de estrés pueden desarrollar de nuevo hiperglucemia y franca diabetes mellitus.

Anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa

Esta situación se refiere a los individuos que nunca han tenido alteraciones de la tolerancia a la glucosa, pero que por sus características implican mayor riesgo de presentar la enfermedad.

Se considera con mayor riesgo de tener diabetes tipo 1 a un joven con un hermano gemelo diabético tipo 1, con un hermano diabético tipo 1 que posee HLA (*human leukocyte antigen*, antígeno de leucocitos humanos) idéntico, con enfermedades autoinmunitarias en varios miembros de la familia y también con un progenitor que tenga este padecimiento.

Asimismo, hay mayor riesgo de diabetes tipo 2 en aquellos individuos que tienen un hermano gemelo con este tipo de diabetes, con antecedentes de varios familiares de diversas generaciones con diabetes tipo 2, con hijos > 4 kg de peso al nacer, con diabetes gestacional, con obesidad o pertenecientes a ciertos grupos étnicos.

En todos estos casos se justifica la determinación de los niveles séricos o plasmáticos de glucosa en ayunas, o una prueba de tolerancia a la glucosa. Las indicaciones generales de las pruebas de escrutinio se señalan en el cuadro 10-7. Como escrutinio se debe practicar determinación de glucosa sérica o plasmática en ayunas, que por sí sola puede diagnosticar normalidad (< 110 mg/100 ml). Un nivel de 110-125 mg/100 ml (6.0-6.94 mmol/L) es indicación de prueba de tolerancia a la glucosa. Si se confirma una glucemia >126 mg/100 ml (7.0 mmol/L), es diagnóstica de diabetes mellitus y no requiere prueba de tolerancia a la glucosa; es más, con cifras >200 mg/100 ml (11.1 mmol/L) la prueba de tolerancia a la glucosa puede ser riesgosa y se desaconseja, ya que podría provocar hiperglucemia importante. En todas las embarazadas (tal vez con

Se recomienda una prueba de escrutinio en casi todas las embarazadas entre las semanas 24 y 28 de gestación

Cuadro 10-7. Indicaciones para pruebas de escrutinio de diabetes mellitus

Diabetes en familiares de primer grado
 Obesidad (>20% el peso ideal), IMC >27 kg/m²
 Diabetes gestacional previa o productos macrosómicos (>4 kg)
 Alteración de la tolerancia a la glucosa previa
 Hipertensión arterial, hiperlipidemia o hiperuricemia
 Todas las embarazadas (24 a 28 semanas de gestación)
 Infecciones recurrentes en piel, genitales o vías urinarias
 Síntomas sospechosos de diabetes (cuadro 10-1)
 Todas las personas ≥45 años
 Sujetos >40 años de edad si pertenecen a un grupo étnico de alto riesgo (indios estadounidenses, indios mexicanos con sobrepeso, sujetos estadounidenses de raza negra)

excepción de las mujeres <25 años de edad con peso normal y sin antecedentes de diabetes en familiares de primer grado) se recomienda, entre las semanas 24 y 28 de gestación, una prueba de escrutinio que consiste en una carga oral de 50 g de glucosa en cualquier momento del día (sin ayuno previo), con determinación de glucosa sérica una hora más tarde; si ésta resultara > 140 mg/100 ml deberá practicarse una prueba de tolerancia a la glucosa.

LECTURAS RECOMENDADAS

- American Diabetes Association. Position statement. Implications of the United Kingdom Prospective Study. *Diabetes Care* 1999;22 (suppl 1):S27.
- Burke JP, Haffner SM, Gaskill SP, Williams KL, Stern MP. Reversión from type 2 diabetes to non-diabetic status. *Diabetes Care* 1998;21:1266.
- Cooper S, Caldwell JH. Coronary artery disease in people with diabetes: diagnostic and risk factors evaluation. *Clinical Diabetes* 1999; 17:2.
- Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. México: Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, 1993.
- Escobedo J. Frecuencia de la diabetes mellitus: morbilidad y mortalidad. *En: Ariza CR, Frati AC (ed). Diabetes mellitus. Temas de Medicina Interna* 1993; 1:643.
- Everson SA, Goldberg DE, Helrich SP et al. Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998;2:1637.
- Harris ml, Hadden WC, Knowler WC, Bennet PH. International criteria for the diagnosis of diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1985;8:562.
- Lifshitz A. El estado prediabético. *Rev Méd IMSS* 1995;33:197.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039.
- O'Sullivan JB, Maham CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13:278.
- Posadas-Romero C, Yamamoto-Kimura L, Lerman-Garber I, Zamora-González J, et al. The prevalence of NIDDM and associated coronary risk factors in México City. *Diabetes Care* 1994;17:1441.
- Proceedings of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991;40 (suppl 2): 1-201.
- Rull JA. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus: análisis de los criterios del Grupo Nacional de Datos de Diabetes y de la Organización Mundial de la Salud. *En: Ariza CR, Frati AC. (ed): Diabetes Mellitus. Temas de Medicina Interna* 1993; 1:621.
- The Expert Committtee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committtee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1 183.
- Yarbrough DE, Barrett-Connor E, Krits-Silvertstein D, Wingard DL. Birth weight, adult weight, and girth as predictors of metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Care* 1998;21:1652.
- World Health Organization. Diabetes mellitus: report of a WHO study group. Geneva, WHO, 1985 (Tech Rep Ser No. 727).
- Zarate A. Diabetes mellitus in México. *Diabetes Care* 1991; 14:672.

11 ■ Clasificación de la diabetes mellitus

*Alberto C. Frati Munari
C. Raúl Ariza Andraca*

La diabetes mellitus se clasifica en tipo 1 (insulinodependiente) y tipo 2 (no insulinodependiente)

La clasificación de la diabetes mellitus y categorías afines, aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Asociación Americana de Diabetes (ADA), se expresa en el cuadro 11-1.

Los dos tipos más frecuentes de diabetes mellitus primaria son la diabetes mellitus tipo 1 (antes insulinodependiente) y la tipo 2 (antes no insulinodependiente), las cuales

Cuadro 11-1. Clasificación de la diabetes mellitus y categorías afines del metabolismo normal de la glucosa

Diabetes mellitus tipo 1	Por infecciones
Diabetes mellitus tipo 2	Otras formas inmunológicas
Diabetes mellitus de otros tipos	Concomitante a síndromes genéticos
Defectos genéticos de las células beta	Diabetes gestacional
Defectos genéticos de la insulina o de sus receptores	Alteración de la glucemia en ayunas
Por enfermedades pancreáticas	Alteración de la tolerancia a la glucosa
Por fármacos o sustancias químicas	

ocupan la gran mayoría de los casos (cerca de 98%). Los otros tipos de diabetes se deben a enfermedades que afectan al páncreas y lo destruyen parcial o totalmente, o bien a otras alteraciones de las células beta pancreáticas, la insulina, los receptores celulares de la insulina o diversos factores que contrarrestan la acción de la insulina.

Las características distintivas de los dos tipos más comunes de diabetes se resumen en el cuadro 11-2. Los aspectos clínicos que ayudan a diferenciarlos mejor son edad de inicio, forma de presentación clínica y la necesidad de insulina para sobrevivir. Los diabéticos tipo 1 por lo regular inician en la infancia con presentación súbita de poliuria, polidipsia y cetoacidosis, y necesitan recibir insulina durante el resto de su vida. Los diabéticos tipo 2 casi siempre son diagnosticados después de los 30 años de edad como consecuencia de un examen de rutina o después de meses de tener síntomas; su tratamiento varía con el tiempo.

Sin embargo, en ocasiones la diferencia clínica no es tan clara. En la diabetes tipo 1, después del cuadro inicial puede haber un periodo de "luna de miel", durante el cual la glucemia se mantiene normal sin requerir insulina exógena. Algunos adultos con diabetes tipo 1, quizá con daño menos grave de las células beta, pueden vivir durante varios años sin que la insulino terapia sea esencial, aun cuando cursen con hipoinsulinemia. Por otro lado, la diabetes tipo 2 puede aparecer en adultos jóvenes y adolescentes, que pueden iniciar o cursar con cetoacidosis en presencia de estrés físico intenso y en cierta etapa pueden requerir insulina exógena para controlar la enfermedad.

La diferencia se establece mejor si se consideran todos los datos y la evolución clínica. Por ejemplo, si un individuo tiene las características y evolución de diabetes

Después del cuadro inicial de la diabetes tipo 1 suele haber un periodo de "luna de miel"

Cuadro 11-2. Características de los dos tipos principales de diabetes mellitus primaria

	Tipo 1	Tipo 2
Edad de principio (años)	<30	>30
Constitución	Normal	Obeso
Antecedentes familiares	Autoinmunidad	Obesidad, DMNID, Sx X
Genes	HLA	No HLA poligénica
Herencia	Permisiva	Influencia intensa
Principio	Súbito	Insidioso
Anticuerpos antiislotes	Presentes	Ausentes
Anticuerpos antiinsulina	+	—
Anticuerpos anti DAG	+	—
Histología del páncreas	Insulitis	Normal o amilina
Fisiopatología	Deficiencia de insulina	Resistencia a la insulina
Insulina sérica	Disminuida o ausente	Normal o alta
Glucagon	Alto, suprimible con insulina	Alto, resistente
Complicación aguda	Cetoacidosis	Coma hiperosmolar
Insulinoterapia	Respuesta	Respuesta
Sulfonilureas	Sin respuesta	Respuesta
Biguanidas	Sin respuesta	Respuesta
Complicaciones tardías	Muy frecuentes	Frecuentes

DMNID: diabetes mellitus no insulino dependiente. DAG: descarboxilasa del ácido glutámico. HLA: antígeno de leucocitos humanos. Sx X: síndrome X.

tipo 2 durante varios años, el cual empieza a requerir insulina para mejor control de la glucemla, se seguirá clasificando como diabético tipo 2. Por lo contrario, un adulto delgado que a veces tiene cuerpos cetónicos en la orina y que en los primeros años de la enfermedad necesita insulina para control, tal vez tenga diabetes tipo 1. La cetonuria moderada o grave, o el antecedente de cetoacidosis, son indicadores clínicos de diabetes tipo 1. En caso de duda puede recurrirse a medición de las concentraciones séricas de insulina en ayunas y después de un estímulo con glucosa. La determinación de anticuerpos contra células insulares o contra insulina, que sería de utilidad, está disponible sólo en laboratorios de investigación.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

La característica esencial de este tipo de diabetes es la necesidad absoluta de insulina exógena para evitar cetoacidosis y la muerte. Estos pacientes tienen insulinopenia grave y propensión a la cetoacidosis.

La diabetes mellitus tipo 1 inicia alrededor de los 11 o 12 años de edad

La diabetes tipo 1 puede iniciar a cualquier edad, pero casi siempre antes de los 30 años. La mayor parte de los casos comlenza alrededor de los 11 o 12 años; más de 90% se diagnostica antes de los 20 años de edad.

La diabetes tipo 1 es menos frecuente que la tipo 2. En México conforma menos de la décima parte de los casos de diabetes en todos los grupos de edad; la proporción se invierte si se analizan sólo los menores de 20 años.

Patogenia

La diabetes tipo 1 se caracteriza por pérdida de las células beta de los islotes del páncreas, y por tanto de la capacidad de producir y secretar insulina. Aún no está claro el mecanismo por el que se llega a esta pérdida celular, pero hay tres aspectos que parecen fundamentales: predisposición genética, infección viral (u otro factor ambiental) y respuesta autoinmunitaria. Esta última al parecer causa destrucción de las células beta (cuadro 11-3).

Cuadro 11-3. Patogenia de la diabetes mellitus insulínoddependiente (tipo 1)

Fenómeno	Hechos que lo apoyan
Predisposición genética	Riesgo aumentado en hermanos con HLA idénticos. Vinculación con HLA B8, B15, DR3, DR4, DQw8. Reacción negativa con HLA Dqw7, DQB asp B57 y DR2/DR2
Factor desencadenante (¿virus?)	Variación estacional de DmID; vinculación epidemiológica con parotiditis, hepatitis, rubéola congénita, mononucleosis infecciosa, virus Coxsackie B4, citomegalovirus. DmID experimental por virus de encefalomicarditis
Insulitis	Infiltración linfocítica de los islotes pancreáticos en DmID reciente y en diabetes experimental
Autoinmunidad	Asociación con endocrinopatías autoinmunitarias y otras enfermedades autoinmunitarias Anticuerpos contra células insulares en DmID reciente Anticuerpos en hermanos con DmID que después generan la enfermedad Linfocitos T citotóxicos y asesinos en páncreas de DmID reciente Modelos animales de DmID autoinmunitaria
Destrucción de células beta	Pérdida progresiva de células beta en gemelos homocigotos que después desarrollan DmID. Disminución de 50% de la masa pancreática por pérdida selectiva de células beta en necropsia de enfermos con DmID
Diabetes insulínopriva	Disminución grave de secreción de insulina con cualquier estímulo

DmID: diabetes mellitus insulínoddependiente. HLA: antígeno de leucocitos humanos.

La predisposición genética se deriva de una frecuencia familiar de diabetes tipo 1 mayor que la esperada por azar, sobre todo en gemelos monocigotos, en virtud de una gran frecuencia de ciertos antígenos de histocompatibilidad y la baja frecuencia de otros HLA "protectores" (cuadro 11-3). Aunque es indudable la participación de la herencia, la frecuencia de diabetes tipo 1 en familiares de primer grado de individuos afectados es apenas 5 a 10% (mayor que la esperada por azar pero menor que la de una enfermedad hereditaria), lo cual sugiere que debe haber un factor externo o ambiental para que inicie la enfermedad. Este factor tal vez sea un virus, pero al parecer no un virus específico de la diabetes, sino que diversas infecciones virales podrían desencadenar los procesos que llevan finalmente a la diabetes mellitus tipo 1.

La infección por uno de los virus del páncreas anotados en el cuadro 11-3 (o por otros), puede exponer o alterar los antígenos de las células beta, lo que propicia la inducción de la respuesta inmunológica contra antígenos propios (autoinmunidad). En individuos con diabetes tipo 1 que han muerto por otras causas se ha demostrado un infiltrado inflamatorio de los islotes de Langerhans por linfocitos T activados. Esta forma especial de pancreatitis, que se denomina "insulitis", se relaciona con la infección viral y sobre todo con la respuesta autoinmunitaria. Se producen autoanticuerpos contra el citoplasma y contra la superficie de las células beta que fijan complemento. El daño que sufren las células beta es causado por estos anticuerpos, por linfocitos asesinos y por linfocitos T citotóxicos. La respuesta autoinmunitaria permanece largo tiempo y puede encontrarse después de un año del diagnóstico de diabetes.

Lo anterior tiene como resultado pérdida progresiva de células beta que producen insulina, en tanto que se conservan las células alfa que producen glucagon. La consecuencia es disminución progresiva de la secreción de insulina hasta que es casi nula, en tanto que la de glucagon, que es hiperglucemante, permanece intacta. Para empeorar la situación aparecen con alta frecuencia anticuerpos antiinsulina, aun antes del tratamiento con insulina exógena.

Se ha descrito otro tipo de diabetes tipo 1 sin pruebas de autoinmunidad, al cual se le ha denominado "diabetes tipo 1 idiopática", en contraposición con la diabetes tipo 1 mediada por autoinmunidad. Los individuos afectados por esta modalidad tienen ascendencia asiática o negra, y sus requerimientos de insulina son variables.

La predisposición genética de diabetes tipo 1 tiene predisposición genética familiar, sobre todo en gemelos monocigotos

Manifestaciones clínicas

La diabetes suele comenzar en la infancia en forma repentina con síntomas de hiperglucemia, como sed intensa y polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso; pocos días o semanas después se añade cetoacidosis. El inicio puede ser brusco, con un cuadro de cetoacidosis que a veces es desencadenado por infección. En ocasiones, una vez que pasa el cuadro agudo el paciente queda normoglucémico y sin necesidad de insulina durante varios meses (periodo denominado "luna de miel"), al cabo de los cuales se reinician los síntomas que remiten sólo con la administración de insulina exógena. Se supone que si aparece la descompensación inicial aún hay secreción de insulina, aunque insuficiente para las demandas aumentadas durante el estrés; no obstante, permite la normoglucemia en ayunas durante cierto tiempo.

La historia natural de la diabetes tipo 1 se ha explicado mejor con base en la observación de gemelos homocigotos de pacientes afectados por la enfermedad, los cuales a su vez desarrollan diabetes tipo 1. Al principio se encuentran anticuerpos contra células insulares y la prueba de tolerancia a la glucosa es normal; después se altera la tolerancia a la glucosa pero la glucemia en ayunas permanece normal; posteriormente ya hay hiperglucemia en ayunas, y tiempo después aparecen síntomas de hiperglucemia y cetoacidosis. Desde la aparición de anticuerpos hasta que surge la diabetes clínica transcurren algunos años.

Cuando pasa el cuadro agudo de la enfermedad, a veces el paciente queda normoglucémico y sin necesidad de insulina durante varios meses (periodo conocido como "luna de miel")

Terapéutica

A fin de detener la insulitis y preservar la función residual de las células beta en la diabetes mellitus tipo 1 temprana se han probado la ciclosporina y otros inmunosupre-

sores. En varios estudios se ha observado que en cierta medida se previene el deterioro de la secreción de insulina, lo que se traduce en menores requerimientos de insulina exógena, pero el efecto de "protección" desaparece al suspender el Tratamiento, por lo que éste es de escasa utilidad práctica. El Tratamiento temprano con insulina también ayuda a preservar durante más tiempo la secreción residual de esta hormona.

El Tratamiento fundamental de la diabetes mellitus tipo 1 es la insulina exógena, que el paciente deberá recibir toda su vida. Los hipoglucemiantes orales no son útiles. La alimentación adecuada permite el crecimiento y desarrollo de los niños, y a cualquier edad contribuye a un control estable (véase el capítulo 12, *Tratamiento*).

Profilaxis

Aunque es posible identificar a los individuos con alto riesgo de padecer diabetes tipo 1 mediante investigación de HLA, esta estrategia no es aplicable a la población general. Aún no se ha creado una vacuna antiviral polivalente contra los posibles virus implicados en la aparición de diabetes mellitus tipo 1, que además tendría que aplicarse a todos los niños. Los pacientes (hermanos de sujetos enfermos) en quienes ya inició el proceso patológico que los podría conducir al padecimiento pueden ser identificados mediante determinación de anticuerpos anticélulas isletarias y antiinsulina, y por pérdida de la primera fase de secreción insulínica por estímulo de la glucosa; en estos sujetos podría intentarse la inmunosupresión temprana, pero aún no se ha demostrado la utilidad de este método. El consejo genético tampoco parece práctico, en virtud de la baja frecuencia de hijos afectados.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus tipo 2 tiene la posibilidad de controlarse con medidas terapéuticas no farmacológicas o con hipoglucemiantes orales

La característica fundamental de este trastorno es la posibilidad de ser controlada con medidas terapéuticas no farmacológicas o con hipoglucemiantes orales, sin la necesidad de aplicar insulina exógena cuando menos durante muchos años. Estos pacientes no tienen insulinopenia en cifras absolutas y tienden a la hiperglucemia sin cetoacidosis.

La diabetes tipo 2 o no insulino dependiente es la forma más frecuente de esta enfermedad y comprende más de 90% de los diabéticos en Estados Unidos y México; su prevalencia aumenta con la edad y el sobrepeso. La influencia de estos dos factores, y quizá también de los cambios en el estilo de vida, es significativa en la tendencia mundial de aumento progresivo de la prevalencia.

Patogenia

A pesar de ser un trastorno común, la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 es incierta. Los factores más importantes son *predisposición genética*, *resistencia a la insulina* y *secreción defectuosa de insulina*.

La concordancia de la diabetes mellitus tipo 2 en gemelos homocigotos es mayor de 50%, y en algunos estudios es cercana a 100%, lo que aunado a la fuerte agregación familiar apoya el papel de la herencia. Sin embargo, el patrón de "transmisión hereditaria" es tan variable que resulta difícil interpretarlo. Se pueden observar individuos con diabetes en familias en las que nadie más padece la enfermedad, y por lo contrario hay individuos sanos a pesar de que ambos padres la padecen. El análisis de la herencia se complica por el hecho de que la diabetes tipo 2 puede empezar en edades muy avanzadas, de manera que si el individuo muere entre los 50 y 60 años sería imposible asegurar que, de haber vivido mayor tiempo, no la hubiese padecido.

En algunos pacientes con diabetes tipo 2 se han encontrado alteraciones en los genes de la insulina, los receptores de insulina, la glucocinasa, los transportadores de insulina (glut 3, glut 4) y la activación de la sintetasa de glucógeno, pero ninguna ha sido común en la mayoría de ellos.

Sigue sin conocerse el gen o los genes implicados en la herencia de la diabetes tipo 2, por lo que se ha catalogado como de transmisión "poligénica" influida por diversos factores ambientales (multifactorial) (cuadro 11-4).

La diabetes tipo 2 ha manifestado alteraciones en los genes de la insulina, los receptores de insulina, la glucocinasa, los transportadores de insulina (glut 3, glut 4) y la activación de la sintetasa de glucógeno

Cuadro 11-4. Factores que predisponen a la diabetes mellitus tipo 2

Diabetes mellitus tipo 2 en algún familiar de primer grado
 Bajo peso al nacer
 Obesidad o sobrepeso
 Exceso de alimentos energéticos (grasas, azúcares)
 Alimentación con alto índice glucémico y baja en fibras
 Sedentarismo

La hiperglucemia de la diabetes tipo 2 se explica por disminución combinada de la acción y la secreción de insulina. La primera evidencia clara de que la inyección de insulina no lograba reducir los niveles de glucemia en un grupo de diabéticos, en la misma magnitud que en otros pacientes, data de hace 60 años (Himsworth y Clarck). Posteriormente se comprobó que la resistencia relativa a la acción hipoglucemante de la insulina es una característica (aunque no exclusiva) de este tipo de diabetes. Los sitios en los que la resistencia es más notable son los músculos y el hígado. La resistencia a la insulina en las células musculares se refleja en menor utilización de glucosa (oxidación); en los hepatocitos, el insuficiente freno insulínico en la producción hepática de glucosa aumenta la glucogenólisis y la gluconeogénesis. En ambos casos la consecuencia es hiperglucemia.

En la producción hepática de glucosa influyen tanto la falta de regulación de glucagon que la estimula como el aumento de lipólisis con elevación de los ácidos grasos libres circulantes que fomentan la gluconeogénesis. En condiciones normales la insulina inhibe eficazmente la lipólisis y la liberación de glucagon, pero en la diabetes tipo 2 la inhibición es defectuosa.

Aunque se ha observado disminución del número de receptores celulares de insulina en este tipo de diabetes, es de magnitud insuficiente para explicar la resistencia insulínica y parece más bien una consecuencia de la hiperinsulinemia crónica (por regulación a la baja de receptores). El defecto que causa la resistencia en la diabetes tipo 2 es posreceptor, aunque no se conoce con precisión el mecanismo del defecto intracelular.

La resistencia a la insulina también ocurre en individuos que no son diabéticos (obesos, hipertensos y otros) y por sí sola no explica la hiperglucemia; ésta aparece cuando se añade un defecto en la secreción de insulina. Los trastornos en la secreción de insulina son múltiples (cuadro 11-5). En muchos sujetos con diabetes tipo 2, los niveles séricos de insulina en ayunas se encuentran elevados, pero son menores que los esperados para los niveles de glucosa sérica también altos (hipoinsulinemia relativa). Después de una carga de azúcar aumenta rápidamente la glucemia; en los sujetos sanos

La disminución combinada de la acción y la secreción de insulina causan la hiperglucemia de la diabetes tipo 2

En individuos que no son diabéticos (obesos, hipertensos y otros) también ocurre resistencia a la insulina y por sí sola no explica la hiperglucemia

Cuadro 11-5. Patogenia de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2

<i>Alteración</i>	<i>Consecuencia</i>
Resistencia a la acción de la insulina	
Muscular	Menor oxidación de glucosa
Hepática	Mayor producción hepática de glucosa
Célula pancreática alfa	Hiperglucagonemia que no desaparece con insulina: mayor producción hepática de glucosa
Adipocito	Mayor lipólisis, aumento de ácidos grasos libres, mayor gluconeogénesis
Defecto en la secreción de insulina	
Pérdida de la primera fase posprandial	Menor uso de glucosa y menor inhibición de la producción hepática de glucosa. Hiperglucemia posprandial
Disminución de la secreción pulsátil	
Secreción tardía (segunda fase prolongada)	Hiperglucemia en ayunas, aumento de producción de triglicéridos
Disminución relativa de la insulinemia	

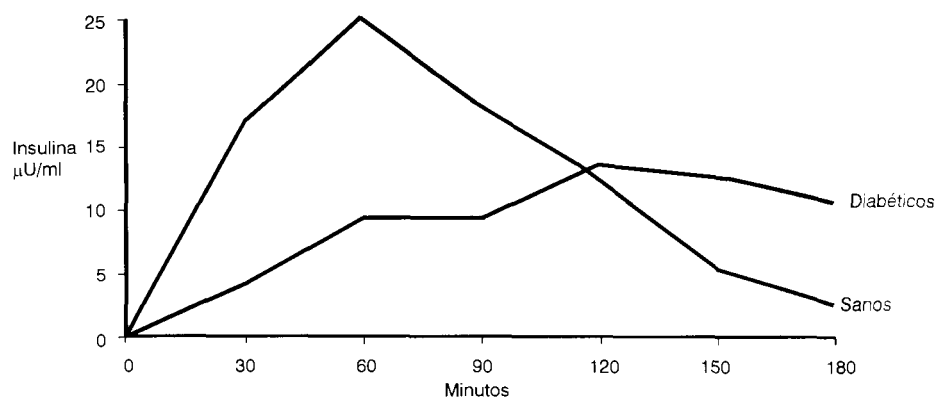


Fig. 11-1. Incremento de insulina sérica en individuos sanos y pacientes diabéticos tipo 2 después de la ingestión de pan.

también se eleva rápidamente la insulina, pero en los diabéticos tipo 2 la secreción de insulina es tardía y desproporcionadamente baja respecto de la glucemia (fig. 11-1). En cambio, la respuesta insulinémica a los aminoácidos se conserva normal, lo cual sugiere que la alteración reside en la traducción de la señal (hiperglucemia) para producir la respuesta (secreción de insulina) y no en el mecanismo de producción y liberación de la hormona.

Se ha demostrado que un periodo de hiperglucemia puede reducir la respuesta insulínica temprana (primera fase) a la carga de glucosa aunque se mantenga la respuesta a la arginina, como ocurre en la diabetes tipo 2. La respuesta se restaura al corregir la hiperglucemia, independientemente del método que se utilice para lograrlo. La exposición a la hiperglucemia sostenida durante 24 horas en diabéticos reduce la sensibilidad periférica a la insulina (principalmente la muscular), al parecer por un trastorno posreceptor. Estas alteraciones inducidas por la hiperglucemia se han denominado "toxicidad a la glucosa". Este mecanismo puede explicar tanto los defectos en la secreción de insulina como la resistencia a ella, pero no podría ser el paso inicial de la diabetes mellitus, aunque sin duda contribuye a la perpetuación de las alteraciones fisiopatológicas.

En la diabetes tipo 2 la masa de células beta se mantiene normal durante mucho tiempo, pero se incrementa la de células alfa. En el páncreas de sujetos con diabetes tipo 2 se ha encontrado una sustancia amiloide, la amilina, péptido de 37 aminoácidos que se deposita junto a los granulos de secreción de insulina. Esta sustancia se almacena tardíamente respecto de las alteraciones funcionales. Se desconoce su significado.

Manifestaciones clínicas

La diabetes tipo 2 es insidiosa. El paciente suele tener exceso de peso, goza de excelente apetito y para mantenerse sano ha bebido siempre muchos líquidos. A veces el diagnóstico se hace por medición fortuita de la glucosa sérica; en otras ocasiones aparecen síntomas francos de hiperglucemia después de un periodo de estrés o una infección.

Tratamiento

Las medidas de Tratamiento más importantes son las no farmacológicas; esto es, dieta y ejercicio, asistidas por hipoglucemiantes orales y en ocasiones insulina.

En los primeros años posteriores al diagnóstico, en una alta proporción de casos puede lograrse el control de la glucemia con reducción de peso, dieta baja en energía y ejercicio físico. En esta etapa pueden ser útiles las fibras dietarias y los inhibidores de glucosidasas alfa. Se pueden añadir hipoglucemiantes orales si el Tratamiento anterior

Dieta y ejercicio, asistidas por hipoglucemiantes orales y en ocasiones insulina, son las medidas de Tratamiento más importantes en la diabetes tipo 2

es insuficiente para el control de la glucemia. La insulina es necesaria en ciertos pacientes, sobre todo después de una larga evolución de la enfermedad (véase el capítulo 12, *Tratamiento*).

Profilaxis

El consejo genético es inadecuado porque la influencia de la herencia es irregular, y debido a que en las sociedades urbanas industrializadas casi todas las familias incluyen algún miembro con diabetes mellitus tipo 2. Tal vez mediante educación a la población general podría lograrse que: *a)* la alimentación sea menos rica en energía, con menor cantidad de azúcares simples y bocadoillos y más fibras dietarias; *b)* la práctica de ejercicio físico regular sea un hábito generalizado; *c)* se mantenga un peso corporal adecuado, y de manera especial se evite el sobrepeso; *d)* se elimine el consumo de tabaco; *e)* se limite la multiparidad, y *f)* se prevenga la premadurez (peso bajo al nacer). Quizá con estas medidas podría retrasarse, y en algunos casos evitarse, la aparición de diabetes clínica. En estudios de individuos con tolerancia anormal a la glucosa se ha comprobado que los cambios en el estilo de vida, sobre todo en la dieta y la actividad física, pueden aplazar la aparición de diabetes mellitus durante algunos años.

La alimentación con menor cantidad de azúcares simples y bocadoillos; más fibras dietarias; el ejercicio físico regular; mantener un peso corporal adecuado; evitar el sobrepeso; eliminar el consumo de tabaco; limitar la multiparidad; prevenir la premadurez, son medidas profilácticas en la diabetes mellitus tipo 2.

OTROS TIPOS DE DIABETES MELLITUS

Estas modalidades, que se resumen en el cuadro 11-6, representan entre 2 y 3% de los casos de diabetes mellitus. Se transmiten por herencia autosómica dominante (diabetes

Cuadro 11-6. Otros tipos de diabetes mellitus

Defectos genéticos de la función celular		
Cromosoma 20, HNF-4 (MODY 1)	DNA mitocondrial	Hiperproinsulinemia
Cromosoma 7, glucocinasa (MODY 2)	Insulinas mutantes	Otros
Cromosoma 12, HNF-1 (MODY 3)		
Defectos genéticos de la acción de la insulina. Resistencia a la insulina tipo A		
Leprechaunismo		Diabetes lipotrófica
Síndrome de Rabson-Mendenhall		Otros
Enfermedades del páncreas exocrino		
Pancreatitis	Fibrosis quística	Pancreatopatía fibrocalculosa
Neoplasia	Hemocromatosis	Otros
Traumatismo/pancreatectomía		
Endocrinopatías		
Acromegalia	Feocromocitoma	Aldosteronoma
Síndrome de Cushing	Hipertiroidismo	Otros
Glucagonoma	Somatostatina	
Inducida por fármacos o compuestos químicos		
Pentamidina	Diazóxido	Dilantín
Ácido nicotínico	Agonistas adrenérgicos	Interferón alfa
Glucocorticoides	Tiazídicos	Otros
Hormona tiroidea		
Infecciones		
Rubéola congénita	Citomegalovirus	Otros
Formas raras de diabetes de mediación inmunitaria		
Síndrome del "hombre rígido"		Anticuerpos antirreceptor de insulina
Otros		
Otros síndromes genéticos que se presentan junto con diabetes		
Síndrome de Down	Corea de Huntington	Porfiria
Síndrome de Klinefelter	Síndrome de Laurence-Moon-Biedl	Síndrome de Prader-Willi
Síndrome de Wolfram		Otros
Ataxia de Friedreich	Distrofia miotónica	

HNF: factor nuclear de hepatocitos.

en tres generaciones, diabetes en un progenitor, relación $\geq 1:1$ entre afectados y no afectados). Un grupo de pacientes que pertenece a familias en las que niños, jóvenes y adultos tienen diabetes similar a la de tipo 2 se clasifican clínicamente como MODY (maturity onset diabetes in youngs; *diabetes de inicio en la madurez en jóvenes*). Ahora se sabe que hay diferentes defectos genéticos que afectan a las células beta (cuando menos se han descrito tres) cuya característica es el deterioro de la secreción de insulina y no la resistencia a ella; por tanto, muchos pacientes requieren insulino-terapia.

Diversas enfermedades pancreáticas causan destrucción de las células beta e hipoinsulinemia; las más comunes son la pancreatitis crónica alcohólica, la pancreatitis crónica por otras causas, la hemocromatosis y otras más. Se han descrito algunas alteraciones de receptores celulares de insulina en la pancreatitis, pero al parecer son secundarias y se tratan con insulina.

La diabetes mellitus relacionada con desnutrición es más frecuente en África; también se conoce como diabetes tropical. Se presenta en dos formas: la fibrocalculosa, caracterizada por cálculos en el conducto pancreático, fibrosis pancreática y disminución de la secreción de insulina; al parecer se origina en la metabolización de glucósidos cianógenos de la tapioca y se trata con insulina. La otra forma se relaciona con desnutrición proteínica prolongada, disminución de la masa muscular y resistencia a la insulina.

Los trastornos con elevación de hormonas hipergluce-mentes, como síndrome de Cushing, glucagonoma, acromegalia y feocromocitoma, somatostatina-oma, así como algunos motivos de estrés intenso (quemaduras, infecciones graves, etc.), con frecuencia causan hipergluce-mentes en ayunas.

Los medicamentos o sustancias químicas que pueden causar hipergluce-mentes en general provocan alteraciones de la tolerancia a la glucosa, más que diabetes mellitus; una excepción es el Tratamiento prolongado con altas dosis de glucocorticoides, que a menudo causan diabetes mellitus aun en individuos sin antecedentes familiares de la enfermedad.

Se han descrito casos raros de producción de insulina anómala (alteración de la secuencia de aminoácidos) con poca actividad biológica en los cuales son muy elevados los niveles séricos de insulina y péptido C, y la respuesta a la insulina exógena es normal. También son raros los casos de hiperproinsulinemia familiar, cuyo defecto consiste en rotura de la molécula de proinsulina para separar el péptido C de la insulina (la proinsulina es 10 veces menos potente que la insulina).

Pueden observarse anomalías de los receptores de insulina debido a anticuerpos contra dichos receptores, o asociarse a lipodistrofia congénita, con virilización y acantosis nigricans o sin éstas. Hay varios síndromes genéticos (cuadro 11-6) que se acompañan de hipergluce-mentes o de tolerancia anormal a la glucosa.

LECTURAS RECOMENDADAS

- De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferranini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 1992;15:318.
- Gómez Pérez FJ. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo II (no insulino-dependiente). En: Ariza CR, Frati AC (ed). *Diabetes mellitus. Temas de Medicina Interna* 1993; 1:663.
- Lifshitz A. Prevención de la diabetes mellitus. En: Ariza CR, Frati AC: *Diabetes mellitus. Temas de Medicina Interna*, 1993;1:935.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039.
- Quiñones GA, Natali A, Santero D, Ferranini E. Toxicidad de la glucosa. En: Ariza CR, Frati AC (ed). *Diabetes mellitus. Temas de Medicina Interna* 1993; 1:675.
- UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249.
- Villalpando HS, Villalpando CS. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo I (insulino-dependiente). En: Ariza CR, Frati AC (ed). *Diabetes mellitus. Temas de Medicina Interna* 1993; 1:655.
- World Health Organization. Diabetes mellitus: report of a WHO study group. Geneva: WHO, 1985 (Tech rep ser no 727).

Las altas dosis de glucocorticoides con frecuencia causan diabetes mellitus, aun en individuos sin antecedentes familiares de la enfermedad

12 ■ Tratamiento de la diabetes mellitus

Alberto C. Frati Munari
C. Raúl Ariza Andraca

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

En la actualidad, la curación de la diabetes mellitus sólo es posible en los siguientes casos: *a)* extirpación del tumor productor de hormonas hiperglucemiantes que causa la enfermedad (p. ej., neoplasia suprarrenal); *b)* suspensión del medicamento que ocasiona la diabetes (p. ej., glucocorticoides); *c)* trasplante exitoso de páncreas.

A pesar de que el trasplante de páncreas se practica desde 1966, y de la mejoría en el Tratamiento inmunosupresor, el éxito terapéutico (es decir, que el resultado a largo plazo sea un páncreas eficiente) se consigue en alrededor de 50% de los casos en los centros con mayor experiencia, de modo que al menos por ahora no es una alternativa terapéutica útil para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se acepta como indicación la presencia de diabetes tipo 1 con insuficiencia renal secundaria a nefropatía diabética; en estos pacientes se efectúa trasplante doble; es decir, de páncreas y de riñón.

El trasplante de páncreas aislado en sujetos con diabetes tipo 1 sin complicaciones no es aceptado por la mayor parte de los grupos. El trasplante de islotes pancreáticos aislados, que se ha probado en animales de experimentación y en algunos pacientes con diabetes tipo 1, aún es experimental y su futuro es incierto. Excepto en los casos anteriores, los objetivos terapéuticos en cualquier tipo de diabetes mellitus son los siguientes:

- Alcanzar un control metabólico normal.
- Prevenir las complicaciones.
- Lograr o conservar una buena calidad de vida.

Los objetivos terapéuticos en cualquier tipo de diabetes mellitus consisten en alcanzar un control metabólico normal; prevenir las complicaciones y lograr o conservar una buena calidad de vida

Los objetivos específicos que deben tomarse en cuenta se anotan en el cuadro 12-1. En diversos estudios comparativos de diabéticos tratados con un esquema de control estricto y con uno terapéutico convencional, no tan estricto, se ha demostrado que el buen control glucémico puede prevenir o evitar el deterioro de las complicaciones tardías de la diabetes. Corroboran lo anterior dos estudios multicéntricos que incluyeron a varios miles de pacientes observados cuidadosamente durante más de seis años: uno fue realizado en el DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) con diabéticos tipo 1 y el otro en el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) con diabéticos tipo 2. El control de la glucemia es primordial para lograr la mayor parte de los objetivos del Tratamiento; la meta es mantenerla en todo momento en cifras normales o casi normales. Si la glucemia está por debajo de las cifras que se anotan en el cuadro 12-2 debe aumentarse el aporte energético o disminuirse la dosis de medicamentos; si se encuentra por arriba se hará lo contrario.

Cuadro 12-1. Objetivos específicos de la terapéutica de la diabetes mellitus

Eliminar los síntomas	Evitar o reducir los factores de riesgo cardiovascular
Lograr el control glucémico óptimo	Prevenir y tratar las complicaciones tardías
Evitar las complicaciones agudas	Reducir la morbilidad y la mortalidad
Permitir el crecimiento y el desarrollo (en niños)	fetales en el embarazo
Alcanzar y mantener el peso ideal	

Cuadro 12-2. Cifras de control glucémico

	Sanos	Adecuado	Aceptable	Requiere intervención
Glucemia en ayuno o preprandial	<110 (<6.1)	80-120 (4.4 a 6.7)	120-140 (6.7 a 7.7)	< 80, > 140
Glucemia dos horas posprandial	<140	100 a 140 (5.6 a 7.7)	140 a 200 (7.7 a 11.1)	<80, >200
Glucemia antes de dormir	<120	< 120	100 a 140	<100, > 160 (<5.5, >8.9)
Glucosuria	Negativa	Negativa	Huellas	+
Cetonuria	Negativa	Negativa	Huellas	+
Hemoglobina glucosilada (normal: 4-6%)	< 6 %	< 7 %	7-8%	> 8 %

Cifras en mg/100 ml; entre paréntesis, mmol/L.

Los recursos terapéuticos son:

- Dieta.
- Ejercicio físico.
- Fármacos.
- Insulina exógena.

El tratamiento de la diabetes tipo 1 es diferente al de la diabetes tipo 2, pues también lo es el trastorno subyacente. La base del tratamiento en el tipo 1 es la administración de insulina; en el tipo 2 son fundamentales las medidas no farmacológicas, con medicamentos hipoglucemiantes o sin ellos, y de manera tardía la administración de insulina (fig. 12-1). Los diversos tratamientos están dirigidos a:

- a. Aumentar la concentración de insulina plasmática.
- b. Aumentar la acción de la insulina.

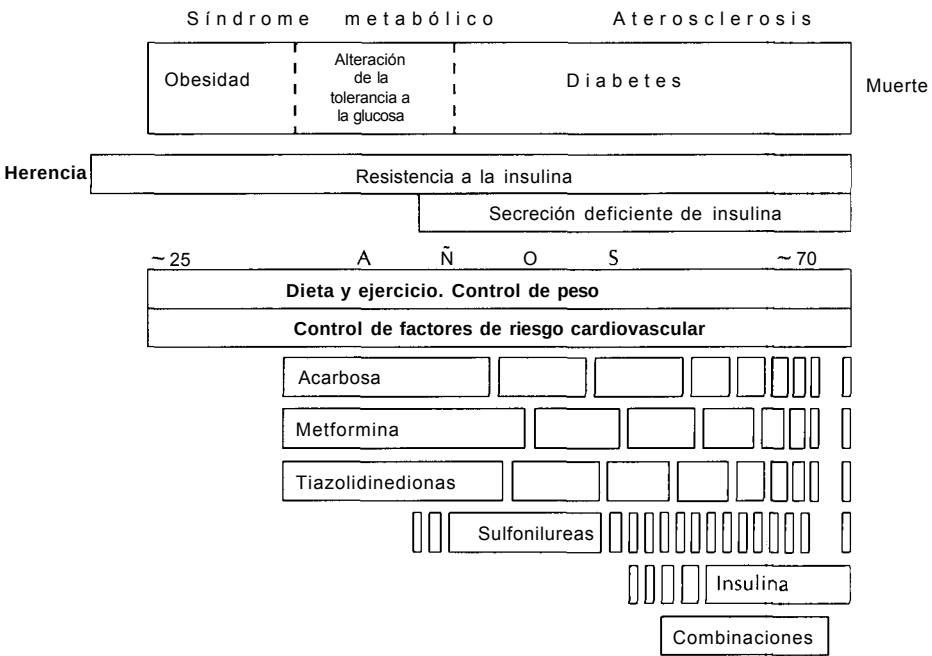


Fig. 12-1. Plan general de tratamiento de acuerdo con la evolución de la diabetes mellitus a partir del estado prediabético (se relacionan las manifestaciones clínicas, la patogenia y el tratamiento).

- c. Mejorar las alteraciones agregadas que empeoran las complicaciones tardías (hiperlipidemia, hipertensión arterial, etc.).

DIETA

La nutrición adecuada es fundamental en el Tratamiento de la diabetes mellitus de cualquier tipo. La dieta excesiva en energéticos promueve la hiperglucemia y el sobrepeso e incrementa los requerimientos de insulina; si es insuficiente, facilita la aparición de hipoglucemia y desnutrición. Los objetivos de la dieta en la diabetes mellitus se resumen en el cuadro 12-3.

Hay principios generales comunes para planear la dieta en la diabetes tipos 1 y 2, pero en la primera se enfatiza sobre la *regularidad del horario* y el *contenido energético*. El horario debe coordinarse con la aplicación de la insulina; si se atrasa o suspende la comida puede aparecer hipoglucemia. Si una de las comidas es más energética que lo habitual, aparecerá hiperglucemia; si lo es menos, aumenta el riesgo de hipoglucemia. En la diabetes tipo 1 también se sugiere una colación antes de dormir para evitar la hipoglucemia nocturna, y un alimento adicional antes del ejercicio físico intenso, también para evitar la hipoglucemia.

El aspecto más importante en los pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 es reducir el aporte energético, en particular de azúcares simples, lo que por sí solo puede controlar la hiperglucemia en ciertos sujetos. Por lo contrario, la dieta excesiva en energéticos puede incluso sobrepasar la acción de los hipoglucemiantes orales y obligar al uso de insulina o aumentar su dosis.

Necesidades energéticas

Las necesidades diarias de energía varían de un individuo a otro, por lo que deben ajustarse a cada paciente para normalizar y mantener el peso del adulto y permitir el crecimiento y desarrollo del niño. Conviene fijar el contenido energético al principio (cuadro 12-4) y después modificarlo según la evolución.

En pacientes con diabetes tipo 2, especialmente los que tienen importante sobrepeso (> 30%), puede ser útil una dieta muy baja en calorías (600-800 kcal/día), muy baja en carbohidratos y alta en proteínas animales (1.5 g/kg de peso/día), con lo que se obtiene disminución rápida de peso (1.25-2.5 kg/semana) y reducción de la hiperglucemia desde el primer día. La mejoría máxima de la hiperglucemia se logra casi siempre en 10 días. Esta dieta, sostenida durante uno a tres meses, puede motivar al paciente a apegarse después a la dieta a largo plazo, y en muchos casos se logra evitar o posponer la farmacoterapia. Sin embargo, este método dietético no es adecuado para individuos cuyo peso corporal sea cercano al ideal y está contraindicado en pacientes con tendencia a la cetosis.

Las necesidades de energía varían de un individuo a otro y deben ajustarse a cada paciente

Cuadro 12-3.-Selección del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Condición	Tratamiento	Contraindicación o precauciones
Todos	Dieta	Ninguna
Todos	Ejercicio	Alteraciones esqueléticas, neuropatía, cardiopatía e insuficiencia respiratoria
Glucemia 120-140	Acarbosa	Enfermedades intestinales, hepáticas, insuficiencia renal o hepática
	Metformín	Insuficiencia hepática o cardíaca
Glucemia > 160	Tiazolidinedionas	Insuficiencia renal
	Sulfonilureas	Las de cada medicamento
Fracaso secundario	Sulfonilurea + otra	Hipoglucemia
Fracaso de fármacos orales	Insulina	Hipoglucemia
Flacos con glucemia >200	Insulina	Hipoglucemia
Descontrol agudo, estrés agudo, embarazo	Insulina	Hipoglucemia

Cuadro 12-4. Objetivos de la dieta en la diabetes mellitus

Mantener los valores de glucemia cerca de las cifras normales
Permitir el crecimiento y desarrollo de los niños
Aportar nutrientes suficientes para el desarrollo fetal durante el embarazo
Alcanzar y sostener un peso cercano al normal
Lograr y mantener concentraciones normales de colesterol y triglicéridos séricos
Promover la salud en general y la buena calidad de vida

Componentes de la dieta

Proteínas

Actualmente se recomienda que entre 10 y 20% de la energía sea proporcionada por proteínas (1 a 1.5 g/kg de peso/día)

Actualmente se recomienda que entre 10 y 20% de la energía sea proporcionada por proteínas (1 a 1.5 g/kg de peso/día) y se utilicen como fuente las de animales magros (pescados, aves) y vegetales con alto contenido proteínico. La cantidad de proteínas debe reducirse en presencia de nefropatía, pues se ha observado que una alta ingestión aumenta la filtración glomerular (hiperfiltración), pero a largo plazo eleva la velocidad de deterioro renal; lo inverso ocurre con aporte proteínico deficiente. Debe considerarse que muchas fuentes de proteínas animales también son ricas en grasas saturadas.

Carbohidratos

Es necesario evitar los azúcares refinados (sucrosa, miel, etc.), ya que su absorción es muy rápida y origina hiperglucemia posprandial temprana que no se logra compensar con fármacos ni con insulina exógena. Deben preferirse almidones e incluso azúcares simples si forman parte de alimentos que contienen diversos componentes y fibras dietarias, como frutas, leguminosas, semillas, verduras, etc., ya que estos alimentos contienen carbohidratos "complejos" y poseen un índice glucémico bajo (es decir, la elevación de glucemia posprandial que inducen es relativamente baja). Con dietas ricas en fibras o con gran proporción de alimentos de bajo índice glucémico se ha logrado mejorar el control de la diabetes mellitus.

Se recomienda que entre 40 y 50% del contenido energético de la dieta sea de carbohidratos; sin embargo, no es fácil para todos los pacientes ingerir únicamente carbohidratos con bajo índice glucémico. Además, los almidones (pan, tortilla) inducen considerable hiperglucemia posprandial, y las dietas altas en azúcares pueden promover hipertrigliceridemia. Se han tenido buenas experiencias con las dietas bajas en carbohidratos y altas en grasas a condición de que estas últimas no sean saturadas.

Grasas

La mayor parte de las grasas animales tienen alto contenido de ácidos grasos saturados que disminuyen la afinidad de los hepatocitos para las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que conduce a hipercolesterolemia. En cambio, las grasas vegetales (excepto las de coco) son ricas en ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados (cua-

Cuadro 12-5. Guía simplificada para determinar las necesidades energéticas diarias en la diabetes mellitus

Paciente	Necesidades diarias (kcal/kg de peso ideal)
Adulto de peso normal	30 a 40
Adulto obeso	20 a 30
Adulto delgado	40 a 60
Niño	40 a 60
Mayor de 60 años	20 a 30
Embarazo y lactancia	30 a 40

Cuadro 12-6. Alimentos ricos en distintos tipos de ácidos grasos

<i>Ricos en ácidos grasos saturados</i>	<i>Ricos en ácidos grasos monoinsaturados</i>
Manteca de cerdo	Oliva (fruta y aceite)
Mantequilla	Aguacate
Quesos grasos (manchego, gruyere, etc.)	Nabo silvestre
Carne de temera	Cacahuete
Carne de res	Nueces
Carne de cerdo	<i>Ricos en ácidos grasos omega-3</i>
Piel de pollo	Salmón
Coco	Atún
<i>Ricos en ácidos grasos poliinsaturados</i>	Macarela
Aceite de maíz	Arenque
Aceite de cártamo	
Aceite de soya	
Aceite de algodón	

dro 12-5). La sustitución de grasas saturadas por poliinsaturadas logra disminuir los niveles de colesterol sérico, en particular los de LDL. La dieta alta en ácidos grasos monoinsaturados tiende a reducir los niveles séricos de triglicéridos. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 disminuyen la concentración sanguínea de triglicéridos y la agregación plaquetaria, pero deben formar parte de la dieta y no administrarse como suplemento de aceite de pescado. Cualquier suplemento de aceite tiende a aumentar la glucemia en ayunas porque incrementa la producción hepática de glucosa.

La ingestión de alimentos ricos en colesterol disminuye el número de receptores hepáticos de LDL, lo que aumenta la concentración sérica de colesterol; por tanto, debe reducirse la cantidad de colesterol dietario a <300 mg/día (cuadros 12-6 y 12-7).

Horario y frecuencia de las comidas

En los pacientes con diabetes tipo 1 se recomiendan cuatro tomas (o tres a cinco) al día con horario sincronizado con la acción de la insulina. Se aconseja una colación nocturna para evitar hipoglucemia durante la noche. En los individuos con diabetes tipo 2 que no reciben insulina se ha observado que la dieta fraccionada en varias comidas pequeñas puede inducir una glucemia más estable en el curso del día; sin embargo, aún no es práctica común y se prefiere respetar la costumbre del paciente. Se ha sugerido que comer con lentitud puede favorecer una menor elevación posprandial de la glucemia.

En los pacientes con diabetes tipo 1 se sugieren cuatro comidas al día y una colación nocturna, con horario sincronizado con la acción de la insulina

Edulcorantes

Deben evitarse los edulcorantes energéticos (sucrosa, fructosa, miel, jaleas, etc.), y pueden utilizarse libremente los no energéticos (sacarina, ciclamato, aspartame).

Los lineamientos generales de la dieta en la diabetes mellitus se anotan en el cuadro 12-8.

Cuadro 12-7. Alimentos ricos en colesterol

<i>Alimento</i>	<i>mg de colesterol/100 g</i>
Yema de huevo	1 500
Huevo de pescado	700
Huevo entero	600
Visceras (riñones, sesos, hígado)	400
Grasas de la carne, manteca	300
Mariscos	250
Mantequilla, quesos grasos	250
Carne de ternera	100

Cuadro 12-8. Recomendaciones nutricionales en la diabetes mellitus*Número y horario de comidas*

Más de tres comidas (considérense horario de insulina y ejercicio físico)

Energía (calorías)

Suficientes para nutrición, desarrollo y crecimiento adecuados (niños, gestación)

Las necesarias para alcanzar y mantener el peso ideal. Evitar obesidad

Evitar bebidas azucaradas y bocadillos entre comidas

Proteínas

10 a 20% de las calorías diarias (1 a 1.5 g/kg de peso/día)

Crasas

30 a 40% de las calorías diarias (<30% si hay obesidad y LDL altas)

La mayor parte monoinsaturadas, 33% poliinsaturadas, < 10% saturadas

Colesterol

< 300 mg/día

Carbohidratos

40 a 60% de las calorías diarias

Carbohidratos complejos. Evitar azúcares simples

Fibras

40 g/día o 25 g/1 000 cal

Edulcorantes

Los no nutritivos pueden consumirse libremente

Sodio

<3 g/día o <2.4 g/día si hay hipertensión arterial

Alcohol

Hasta dos copas por semana en diabetes tipo I; hasta dos copas/día en diabetes tipo 2 sin hipertrigliceridemia

EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio físico regular podría prevenir o retardar la diabetes mellitus tipo 2 en poblaciones de alto riesgo; en cualquier tipo de diabetes contribuye a mejorar el control de la glucemia, a disminuir los requerimientos de insulina exógena, a mantener el peso corporal y a reducir los factores de riesgo cardiovascular (cuadro 12-9).

Los efectos metabólicos iniciales dependen del consumo de glucógeno muscular, glucosa y ácidos grasos no esterificados. Durante el ejercicio físico prolongado (> 20 minutos), la glucosa utilizada proviene del hígado (aumento de producción hepática de glucosa) y los ácidos grasos libres proceden del tejido adiposo (aumento de la lipólisis). Estos cambios se deben a disminución de los niveles circulantes de insulina y al aumento de los de cortisol, glucagon, hormona de crecimiento y catecolaminas.

El ejercicio físico es una de las mejores formas para reducir la resistencia a la insulina. Se ha demostrado que el aumento de sensibilidad celular (muscular) a la ac-

Cuadro 12-9. Efectos benéficos del ejercicio en la diabetes mellitus

Disminución de la glucemia durante el ejercicio agudo y después del mismo

Disminución de la glucemia basal y de la hemoglobina glucosilada con ejercicio regular

Aumento de sensibilidad de la insulina

Disminución de la concentración de insulina basal y posprandial (diabetes mellitus tipo 2)

Facilita la reducción potencial de la dosis de hipoglucemiantes orales o insulina

Disminución de la concentración sérica de colesterol de lipoproteínas de baja densidad

Decremento de la cifra sérica de triglicéridos

Aumento de la concentración sérica de colesterol de lipoproteínas de alta densidad

Disminución de la presión arterial en hipertensión leve o moderada

Reducción de la frecuencia cardíaca en reposo

Acondicionamiento cardiovascular: incremento de la capacidad de trabajo cardíaco y de la captación de oxígeno

Aumento de la fuerza muscular y de la flexibilidad articular

Reducción del estrés, aumento del bienestar psicológico y mejora de la calidad de vida

ción hipoglucemante de la insulina ocurre durante el ejercicio y después de éste; permanece durante 48 horas y luego retorna a los niveles previos al ejercicio. Por tanto, el ejercicio físico practicado de manera regular (cada 24 a 48 horas) durante > 20 minutos es obligatorio para todos los pacientes con diabetes tipo 2, a menos que exista una contraindicación.

Asimismo, el ejercicio físico es el factor predictivo más fuerte para mantener la reducción de peso a largo plazo, ya que al incrementar el consumo de energía crea un balance energético negativo más acentuado que la sola dieta hipocalórica. Además, el ejercicio disminuye la grasa abdominal que se relaciona con aumento del riesgo cardiovascular y desarrolla la masa muscular, lo que contribuye a mantener un adecuado índice metabólico y consumo de energía, aun en reposo. El ejercicio físico tiene efectos benéficos en varios factores de riesgo cardiovascular: lípidos séricos, hiperinsulinemia, tensión arterial, sobrepeso, estrés.

En general, la mayor parte de los ejercicios rítmicos (caminar, correr, nadar, montar bicicleta) son seguros para casi todos los pacientes con diabetes mellitus; sin embargo, en los pacientes con diabetes tipo 2 de más de 50 años de edad, o con diabetes tipo 1 de larga evolución, existen varios motivos para tener precauciones (cuadro 12-10).

Muchos pacientes son sedentarios, carecen de entrenamiento físico y tienen mayor riesgo de lesiones. En todos debe practicarse una evaluación clínica completa, incluyendo examen neurológico y de los pies, pulsos periféricos, valoración de la modificación de frecuencia cardíaca con los cambios de postura y movimientos respiratorios (exploración de neuropatía autonómica), tensión arterial, examen del fondo de ojo y electrocardiograma en mayores de 35 años. Según las circunstancias, pueden requerirse ciertas indicaciones (cuadro 12-11).

En el programa de ejercicio deben considerarse la condición física y los intereses del paciente, practicar regularmente cada 24 a 48 horas, iniciar con periodos cortos, de manera lenta y poco intensa, y aumentar gradualmente la intensidad y la duración. La intensidad del ejercicio puede controlarse tratando de mantener la frecuencia cardíaca entre 50 y 80% de la frecuencia máxima esperada según la edad ($FC_{\max} = 220 - \text{edad en años}$). Conviene que las sesiones duren entre 30 y 45 minutos, con cinco a 10 minutos de "calentamiento" y otros tantos de "enfriamiento".

El ejercicio después de comer combate especialmente la hiperglucemia posprandial, común en la diabetes tipo 2; el ejercicio vespertino o nocturno puede disminuir la glucemia nocturna y en ayunas. Por su importancia, debe alentarse el ejercicio, independientemente de cuándo se practique o de su intensidad. Es mejor que el sedentarismo. Los lineamientos de seguridad que se mencionan en el cuadro 12-12 pueden evitar algunos problemas graves.

Para mantener la reducción de peso a largo plazo es fundamental el ejercicio físico controlado

Cuadro 12-10. Riesgos del ejercicio físico en la diabetes mellitus

Hipoglucemia durante el ejercicio o después del mismo
Hiperglucemia y cetosis después del ejercicio
Precipitación o empeoramiento de enfermedades cardíacas preexistentes:
Isquemia miocárdica
Arritmias cardíacas
Hipertensión arterial
Hipotensión arterial
Muerte súbita
Lesiones articulares o periarticulares
Empeoramiento de retinopatía diabética proliferativa:
Hemorragia retiniana
Hemorragia vítrea
Desprendimiento de retina
Aumento transitorio de la proteinuria
Predisposición a lesiones musculoesqueléticas (por neuropatía periférica)
Disminución de la reacción cardíaca al ejercicio (por neuropatía autonómica)
Menor capacidad de trabajo muscular (por neuropatía, angiopatía, cardiopatía)
Hipotensión postural

Cuadro 12-11. Precauciones para la realización de ejercicio físico en la diabetes mellitus

<i>Motivo</i>	<i>Precaución</i>
Falta de condición física (sedentarismo)	Programa de ejercicio paulatino
Cardiopatía isquémica silenciosa	Electrocardiograma de esfuerzo en mayores de 35 años de edad
Neuropatía autonómica	Programa de ejercicios poco intensos
Retinopatía proliferativa	Evitar maniobra de Valsalva, levantamiento de pesas, ejercicios vigorosos y movimientos bruscos de la cabeza
Hipertensión arterial	Evitar ejercicios vigorosos, levantamiento de pesas y maniobra de Valsalva
Hipoglucemia por ejercicio	Disminuir dosis de insulina previa al ejercicio Autovigilancia de glucosa después del ejercicio Evitar alcohol y salicilatos
Neuropatía periférica, insuficiencia vascular periférica	Evitar correr, preferir natación, ciclismo o caminata. Calzado adecuado

MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS DE ADMINISTRACIÓN ORAL

Según su mecanismo de acción se dividen en:

- Fármacos que modifican la absorción de los azúcares.
- Fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina.
- Fármacos que aumentan la secreción de insulina.

Fármacos que modifican la absorción de los azúcares

Los medicamentos antidiabéticos pueden modificar la absorción de los azúcares; disminuir la resistencia a la insulina o incrementar la secreción de insulina

Disminuyen el índice glucémico de los alimentos de manera artificial, ya que interfieren con la absorción de los carbohidratos y la vuelven más lenta; son de dos tipos: fibras dietarias semlpurificadas e inhibidores de las glucosidasas alfa.

Fibras dietarias

Son las sustancias no digeribles por los humanos; la mayor parte están formadas por polisacáridos cuyas uniones glucosídicas no son atacadas por las enzimas gastrointestinales humanas. Algunas son insolubles en agua (como la celulosa) y otras son solubles (hemicelulosas, pectina, alginatos, etc.). Las fibras solubles retardan el vaciamiento gástrico y retienen agua y azúcares, haciendo más lenta su absorción. El resultado es que atenúan la hiperglucemia posprandial.

Añadir fibras dietarias a los alimentos puede ayudar durante un lapso corto, pero raras veces se tolera por mucho tiempo.

Cuadro 12-12. Lineamientos de seguridad para diabéticos que practiquen ejercicio

1. Si la glucemia en ayunas es >300 mg/100 ml, posponer el ejercicio hasta tener mejor control
2. Portar identificación que indique que se padece diabetes mellitus
3. Estar alerta de hipoglucemia durante el ejercicio
4. Llevar tabletas de glucosa o terrones de azúcar por si se presentara la hipoglucemia
5. Tomar suficientes líquidos antes, durante y después del ejercicio para evitar la deshidratación
6. Si recibe insulina:
a. Realizar el ejercicio lejos del efecto máximo de la insulina
b. Aplicar la insulina en el abdomen y no en las extremidades que se ejercitan
c. Disminuir 30% la dosis previa de insulina (vigilar después la posibilidad de hiperglucemia)
7. Vigilar después la posibilidad de hipoglucemia, cetosis e hiperglucemia

Inhibidores de glucosidasas alfa

La acarbosa es el inhibidor de mayor uso clínico; inhibe por competencia la reacción enzimática que rompe el almidón para convertirlo en glucosa; por lo tanto, la digestión de los polisacáridos y disacáridos es incompleta y la glucemia posprandial es menor. Este medicamento, que debe tomarse con las comidas (50 a 100 mg por dosis), es bien tolerado si se administra de manera gradual, aunque con frecuencia se acompaña de meteorismo. Su indicación principal es en la diabetes tipo 2 con glucemia en ayunas y preprandial < 140 mg/100 ml, pero con hiperglucemia posprandial importante. Puede usarse en combinación con otros fármacos o con insulina.

Fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina

Cualquier medida que logre reducir la glucemia puede incrementar la acción de la insulina (o disminuir la resistencia a esta hormona) e incluso mejorar la secreción de insulina disminuyendo el efecto de "toxicidad de la glucosa". La resistencia a la insulina también puede mejorar con medidas no farmacológicas, y tal vez mediante algunos suplementos nutricionales (cuadro 12-13).

Hay dos clases de medicamentos que, de manera directa, reducen la resistencia a la insulina: biguanidas y tiazolidinedionas. Las primeras inhiben la producción hepática de glucosa y las segundas promueven su utilización muscular, aunque en cierta proporción ambas comparten las dos acciones.

Biguanidas y tiazolidinedionas reducen la resistencia a la insulina

Biguanidas

Junto con las sulfonilureas, son los fármacos hipoglucemiantes más antiguos. Las de uso clínico son la fenetilbiguanida (o fenformín) y la dimetilbiguanida (o metformín). Su mecanismo de acción no se ha aclarado, pero al parecer actúan en varios niveles: a) su efecto principal es la disminución de la producción hepática de glucosa, tal vez por reducción de la gluconeogénesis; b) aumentan la captación periférica de glucosa mediada por insulina, quizá por acción a nivel posreceptor, y c) disminuyen la absorción intestinal de glucosa (con fenformín). No estimulan la secreción de insulina y para actuar requieren la presencia de esta hormona. Son inútiles si hay hipoinsulinemia grave. Pueden disminuir la glucemia elevada, pero no causan hipoglucemia aun con dosis elevadas. Además, disminuyen el apetito así como los niveles séricos de triglicéridos y de colesterol cuando están elevados.

Estos fármacos son idóneos para individuos con diabetes mellitus tipo 2 obesos y con hipertrigliceridemia; en estos casos constituyen el medicamento de elección, porque además de disminuir la resistencia a la insulina y la producción hepática de glucosa moderan el apetito, favorecen la pérdida de peso y reducen la hiperlipidemia. Las biguanidas también pueden utilizarse en combinación con las sulfonilureas en obesos con falla secundaria a éstas. A veces la combinación permite posponer la insulinoterapia.

En el cuadro 12-14 se anotan las características que deben considerarse para la prescripción de biguanidas.

Los efectos secundarios son comunes (-30%), pero en general son leves y de intolerancia gastrointestinal. El fenformín puede producir acidosis láctica, sobre todo

Cuadro 12-13. Tratamiento de la resistencia a la insulina

No farmacológico	Farmacológico
Disminución del sobrepeso	Biguanidas
Ejercicio físico	Tiazolidinedionas
Suplementos de cromo	Acipimox ¿y estatinas?
Suplementos de magnesio	

Cuadro 12-14. Características de las biguanidas

<i>Fármaco</i>	<i>Presentación</i>	<i>Veces/día</i>	<i>Dosis (mg/día)</i>	<i>Efectos secundarios</i>
Fenformín	25, 50 mg/tab	2 a 3	50 a 100	Anorexia, náuseas, vómito, dolor epigástrico, acidosis láctica
Metformín	500, 850 mg/tab	2 a 3	500 a 3 000	Náuseas, vómito, diarrea, sabor metálico

en pacientes con factores predisponentes, como alcoholismo, insuficiencia renal, hepática, respiratoria o cardíaca, septicemia, hemorragias u otras causas de anoxia tisular (hística). En estos casos está contraindicado. La posibilidad de acidosis láctica con metformín es remota, por lo que en la actualidad se prefiere al fenformín.

Tiazolidinedionas

Son un nuevo grupo de medicamentos que para actuar se unen a receptores nucleares activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR), principalmente gamma, los cuales regulan el metabolismo de los lípidos (triglicéridos) y de los carbohidratos. Sus efectos se resumen en el cuadro 12-15. Por el momento hay dos compuestos aprobados para uso en clínica: troglitazona y rosiglitazona, con algunas diferencias en dosis y efectos secundarios (cuadro 12-16); ambas actúan lentamente y su efecto máximo se observa en plazo de cuatro a seis semanas. En general son bien toleradas, aunque con la troglitazona se ha descrito toxicidad hepática (pocas veces grave).

Las tiazolidinedionas normalizan la prueba de tolerancia a la glucosa en individuos con alteración de ésta y reducen la insulinemia, por lo que pueden ser útiles en el síndrome metabólico de resistencia a la insulina. Administradas solas reducen la hiperglucemia en diabetes tipo 2 temprana; pueden combinarse con sulfonilureas si éstas son insuficientes para controlar la glucemia, y en pacientes sometidos a insulino terapia pueden lograr un control más uniforme, así como disminuir la dosis de insulina. Aún no está bien definido el valor real de estos medicamentos en el Tratamiento de la diabetes mellitus ni su posible combinación con biguanidas.

Fármacos que aumentan la secreción de insulina

Sulfonilureas

Son los hipoglucemiantes orales más usados. Su acción principal es el aumento de la secreción de insulina; también incrementan en forma leve la sensibilidad tisular (hística)

Cuadro 12-15. Efectos de las tiazolidinedionas

Estimulan PPAR γ , α y σ
Aumentan Glut 1 y Glut 4
Aumentan la actividad de la glucocinasa, la lipoproteinlipasa y otras enzimas
Disminuyen la resistencia a la insulina
Incrementan 60% la utilización celular de glucosa
Disminuyen la gluconeogénesis
Disminuyen la producción hepática de glucosa
En individuos con tolerancia anormal a la glucosa normalizan la prueba de tolerancia a la glucosa
En diabéticos tipo 2 reducen la glucemia ~ 35%
No modifican la glucemia si hay hipoinsulinemia severa
Disminuyen ~20% la concentración sérica de triglicéridos
Aumentan ~10% la concentración sérica de colesterol de HDL
No causan hipoglucemia

Cuadro 12-16. Características de las tiazolidinedionas de uso clínico

<i>Fármaco</i>	<i>Presentación</i>	<i>Dosis (mg/día)</i>	<i>Efectos secundarios</i>
Troglitazona	200, 400 mg/tab	100 a 600	Edema, anemia, elaboración de enzimas hepáticas, hepatitis grave
Rosiglitazona	2 mg/tab	1 a 8	Edema, anemia

a dicha hormona. Por su mecanismo primordial de acción requieren que se mantenga cierta función pancreática insular. Son inútiles en pacientes con diabetes tipo 1 y están indicadas sólo en enfermos con diabetes tipo 2, en quienes son de menor eficacia si la enfermedad es de muy larga evolución, y también en los relativamente jóvenes, no obesos, con tendencia a la cetosis por su reserva pancreática deficiente (que tal vez sean en realidad diabéticos tipo 1). Deben indicarse siempre junto con la dieta y el ejercicio, y no en su lugar. Están contraindicadas en ciertas situaciones por inútiles o riesgosas (cuadro 12-17).

Según la época de su síntesis se han dividido en sulfonilureas de primera, segunda y tercera generaciones. Comparadas con base en el peso, las de segunda y tercera generación son más potentes; pero a la dosis máxima de cada una la potencia hipoglucemante es similar. Las de primera generación tienen desventajas en la duración de la acción hipoglucemante, que es muy corta y obliga a varias dosis al día (tolbutamida), o muy larga y aumenta el riesgo de hipoglucemias prolongadas (clorpropamida). La glimepirida (única sulfonilurea de tercera generación) también incrementa la acción de la insulina en las células blanco; tiene dos ventajas sobre las otras sulfonilureas, que consisten en dosificación una vez al día y muy baja frecuencia de hipoglucemias (cuadro 12-18).

Todas las sulfonilureas se metabolizan en el hígado y sus metabolitos se eliminan por vía renal. Las que eliminan metabolitos activos tienden a producir hipoglucemia con mayor frecuencia, sobre todo en sujetos con daño renal. Alrededor de 20% de los pacientes no responde a sulfonilureas desde el inicio del Tratamiento (falla primaria). En otros, el Tratamiento es exitoso, pero conforme pasa el tiempo se pierde el control glucémico (falla secundaria); esto ocurre en 5 a 10% de los pacientes cada año, de modo que después de 10 años sólo 20% de los enfermos tiene respuesta positiva. Sin embargo, en caso de fracaso secundario deben investigarse factores ajenos al medicamento que puedan ser causa de la falla terapéutica y que sea posible corregir (cuadro 12-19).

Debe considerarse que muchos pacientes con diabetes tipo 2 reciben además otros fármacos que pueden potenciar o atenuar la acción de las sulfonilureas (cuadro 12-20).

El Tratamiento con sulfonilureas tiene estos resultados: 20% de los pacientes no responde a sulfonilureas desde el inicio; en otros el Tratamiento es exitoso, pero suele perderse el control glucémico; después de 10 años sólo 20% de los enfermos tiene respuesta positiva

Repaglinida

Este fármaco, de reciente aparición, es una metiglinida. Estimula la secreción de insulina por el mismo mecanismo que las sulfonilureas (unión al complejo de los canales de potasio de las células beta). Su desventaja es que, por su vida media corta, requiere tres dosis diarias antes de los alimentos; sin embargo, por lo mismo tiene la virtud de producir un efecto apreciable sobre la glucemia posprandial. Al parecer es raro que cause hipoglucemia.

Cuadro 12-17. Contraindicaciones de las sulfonilureas

Diabetes mellitus insulino dependiente	Estrés agudo (infección, traumatismo)
Antecedentes de cetoacidosis	Insuficiencia renal
Embarazo	Insuficiencia hepática
Intervención quirúrgica mayor	Alergia a sulfas

Cuadro 12-18. Características de las principales sulfonilureas

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis (mg/día)</i>	<i>Duración de la acción (horas)</i>	<i>Veces al día</i>	<i>Excreción</i>	<i>Metabolitos</i>
<i>Primera generación</i>					
Tolbutamida	500 a 3 000	6 a 12	2 a 3	Riñón	Inactivos
Clorpropamida	100 a 500	35 a 60	1	Riñón	Activos
<i>Segunda generación</i>					
Glibenclamida	2.5 a 20	16 a 24	1 a 2	Riñón, bilis	Activos
Glipizida	2.5 a 30	12 a 24	1 a 3	Riñón	Inactivos
<i>Tercera generación</i>					
Glimepirida	1 a 4	24	1	Hígado	Inactivos

Combinaciones de fármacos antidiabéticos

Su fundamento teórico es aprovechar los diferentes mecanismos de acción de los medicamentos (cuadro 12-21) para controlar mejor la diabetes. Pueden administrarse fármacos de grupos diferentes, pero carece de utilidad combinar los de un mismo grupo. La combinación más utilizada es la de sulfonilureas y biguanidas, que ha resultado eficaz en una proporción de pacientes en quienes no se había logrado controlar con dosis máxima de sulfonilurea. La acarbosa y las tiazolidinedionas también pueden combinarse con cualquiera de los medicamentos hipoglucemiantes, aunque la experiencia con estas mezclas es menor.

INSULINA

El Tratamiento con insulina puede restaurar la glucemia a cifras cercanas a las normales en la mayoría de pacientes con diabetes. Su uso en la diabetes tipo 1 es imperativo, igual que en las complicaciones agudas. En la diabetes tipo 2 está indicada si han fallado otras medidas terapéuticas y en otros casos que se anotan en el cuadro 12-22.

La insulina humana se emplea con fines terapéuticos, aunque en algunos casos se aplica la de origen bovino o porcino. Estas últimas se obtienen por extracción alcohólica de páncreas animal (la primera mediante recombinación genética utilizando bacterias o levaduras como productoras). La insulina humana tiene acción ligeramente más corta, pero es menos antigénica y no induce lipoatrofia en el sitio de la inyección; además, su disponibilidad es casi ilimitada, ya que no depende de un número determinado de páncreas animales. En general, se prefiere el uso de insulina humana en todos los casos, de manera especial durante el embarazo y cuando se prevé un Tratamiento de corta duración.

Hay tres preparaciones fundamentales de insulina: acción corta, regular o rápida; acción intermedia, y acción prolongada (cuadro 12-23). En fecha reciente comenzó a utilizarse en clínica un análogo de la insulina: la Lispro, que difiere de la humana en dos aminoácidos de orden invertido (la Usina ocupa el lugar de la prolina y viceversa). Esta

Cuadro 12-19. Causas de fracaso secundario de los fármacos antidiabéticos

<i>Atribuibles al paciente</i>	<i>Atribuibles a la enfermedad</i>
Sobrealimentación	Aumento de la resistencia a la insulina
Aumento de peso	Disminución de la secreción de insulina (agotamiento pancreático)
Sedentarismo	<i>Atribuibles al Tratamiento</i>
Incumplimiento terapéutico	
Estrés	
Enfermedades intercurrentes	
	Dosis inadecuadas
	Absorción intestinal disminuida
	Medicamentos hiperglucemiantes concomitantes

Cuadro 12-20. Fármacos que alteran la acción de las sulfonilureas

Que antagonizan la acción		
a. Acortan la vida media de las sulfonilureas		
Alcohol (crónico)	Rifampicina	Barbitúricos
b. Actividad hiperglucemlante propia		
Diuréticos: acetazolamida, tiazidas, furosemida	Adrenalina (epinefrina)	Indometacina, naproxeno
Bloqueadores beta: todos	Diazóxido	Isoniazida
	Glucocorticoides	Difenilhidantoína
Incrementan la acción		
a. Desplazan a las sulfonilureas del sitio de unión a la albúmina		
Fibratos	Sulfas	
Salicilatos	Fenilbutazona	
b. Inhiben el metabolismo de las sulfonilureas		
IMAO	Cloranfenicol	
Cumarina	Pirazonas	
c. Disminuyen la excreción urinaria de las sulfonilureas		
Alopurinol	Probenecid	Pirazonas
d. Actividad hipoglucemlante propia		
Biguanidas	Salicilatos	Guanetidina
Alcohol	IMAO	

insulina se aplica por vía subcutánea y su absorción es muy rápida (< 5 min), por lo que aplicada inmediatamente antes de los alimentos facilita el control de la glucemia posprandial; por su acción de corta duración resulta ideal para este fin. Algunos pacientes encuentran más cómodo aplicarse insulina Lispro justo antes de los alimentos que aplicarse insulina humana regular entre 15 y 45 minutos antes de iniciar la comida. Otro análogo, la insulina Aspart, tiene características de inicio de acción, duración e indicaciones similares a la insulina Lispro.

En los pacientes con diabetes tipo 1 siempre hay que utilizar esquemas de aplicaciones múltiples al día, con frecuencia combinando diversos tipos de insulina (cuadro 12-24) para aprovechar mejor las características de cada preparación. La insulina de acción corta puede mezclarse bien con la NPH, pero no con la lenta, ya que el zinc

En la diabetes tipo 1 suelen aplicarse esquemas múltiples al día, con frecuencia combinando diversos tipos de insulina

Cuadro 12-21. Terapéutica farmacológica de la diabetes mellitus tipo 2

Medicamento	Sitio de acción	Mecanismo de acción	Efectos en la glucemia			Causa de hipoglucemia
			Ayuno	Pp	24 horas	
Acarbosa	Intestino	↓ ingestión de polisacáridos y disacáridos (excepto lactosa)	—	↓	—	No
Metformín	Hígado, músculo	↓ producción hepática de glucosa ↑ captación muscular de glucosa	↓	—	↓	No
Tiazolidinedionas	Músculo, adipocito	↑ efecto posreceptor de insulina ↑ utilización de glucosa en músculo ↓ producción hepática de glucosa	↓	↓	↓	No
Sulfonilureas de 1ª y 2ª generación	Páncreas	↑ producción de insulina	↓	—	↓	Sí
Glimepirida	Páncreas, ¿músculo?	↑ producción de insulina ↑ ¿acción de insulina?	↓	—	↓	Poca
Repaglinida	Páncreas	↑ producción de insulina	↓	↓	↓	Poca

Pp: posprandial.

Cuadro 12-22. Indicaciones del Tratamiento con insulina

Diabetes mellitus tipo 1 (siempre)	Estrés agudo (traumatismo, infección, intervención quirúrgica)
Cetoacidosis diabética	Embarazo
Coma hiperosmolar	Insuficiencia renal
Acidosis láctica	Alergia a hipoglucemiantes orales, alergia a sulfas
Diabetes mellitus tipo 2 con hiperglucemia, a pesar de dosis máxima de hipoglucemiantes orales	

En la diabetes tipo 2 puede usarse una dosis única de insulina al día, pero si se requieren grandes dosis o hay hiperglucemia nocturna es mejor dividir en dos o más inyecciones

retrasa la absorción de la insulina regular. Hay preparados comerciales con mezclas predeterminadas de insulina (70/30 = 70 U de NPH y 30 U de regular, 50/50, etc.), y comenzan a aparecer mezclas de insulina humana y Lispro que pueden resultar cómodas para algunos pacientes.

En los pacientes con diabetes tipo 2 ocasionalmente puede usarse una dosis única al día, pero cuando se requieren grandes dosis (> 30 U/día) o hay hiperglucemia nocturna es mejor dividir la dosis en dos o más inyecciones. Si hay glucosuria o hiperglucemia antes de la comida se añadirá insulina regular en la mañana.

La dosis de insulina depende de cada individuo; por lo general es de 0.5 a 1.2 U/kg de peso en la diabetes tipo 1, y un poco menos en la diabetes tipo 2. Si no hay descontrol agudo para iniciar el Tratamiento con insulina en los pacientes con diabetes tipo 1 se recomiendan 0.5 U/kg de peso corporal, en tanto que en los sujetos con diabetes tipo 2 puede iniciarse con 5 o 10 U/día. Una forma práctica de calcular la dosis en los adultos es equipararla a la décima parte de la glucemia en ayunas, expresada en mg/100 ml; pero si es la primera dosis, es mejor aplicar la mitad y observar la respuesta, ya que de ésta dependerán las dosis siguientes. Cuando se empiezan a aplicar dos dosis de insulina, una orientación consiste en utilizar dos terceras partes de la dosis diaria en la mañana y una tercera parte en la noche.

El ajuste de la dosis debe hacerse según varias mediciones de glucemia (de preferencia capilar con glucómetro) durante el día; esto es, la practicada dos horas después del desayuno y antes de la comida valora la dosis matutina de insulina regular; la efectuada después de la comida o antes de la cena mide la dosis de insulina intermedia matutina; la realizada en la mañana siguiente, antes del desayuno, valora la insulina intermedia aplicada en la noche (cuadro 12-25).

La complicación más común y más temida de la insulino terapia es la hipoglucemia, y su Tratamiento más rápido es la ingestión de azúcares simples o la inyección intravenosa de glucosa; sin embargo, también puede usarse la inyección de glucagon. La hipoglucemia es más frecuente cuando se intenta el control estricto de la glucemia y los valores de ésta se encuentran cerca de los ideales. La aparición de hipoglucemia obliga a reconsiderar la dosis y el horario de la insulina, la dieta y el ejercicio.

COMBINACIÓN DE INSULINA CON MEDICAMENTOS HIPOGLUCEMIANTES

Su fundamento teórico es aprovechar la acción de la insulina exógena en pacientes que

Cuadro 12-23. Características de los tipos de insulina

Acción	Inicio	Tiempo de efecto máximo	Duración
<i>Corta:</i>			
Lispro®	5 min	30 a 60 min	3 h
Regular	30 min	2 a 5 h	5 a 8 h
<i>Intermedia:</i>			
NPH (N)	1 a 2 h	6 a 10 h	16 a 20 h
Lenta (L)	1 a 2 h	8 a 12 h	18 a 24 h
<i>Prolongada:</i>			
Ultralenta	4 a 6 h	10 a 18 h	18 a 24 h
Mezcla 70/30, 50/50 (N/R)	30 min	7 a 12 h	16 a 24 h

Cuadro 12-24. Esquemas de aplicaciones múltiples de insulina

<i>Antes del desayuno</i>	<i>Antes de la comida</i>	<i>Antes de la cena</i>	<i>Antes de dormir</i>
N/R		N/R	
N/R		R	N
N o L/R	R	R	
R	R	R	N o L

no se pueden controlar sin ella, además de la acción favorable de los fármacos de administración oral. No hay indicación para esta combinación en la diabetes tipo 1 salvo, tal vez, la administración de inhibidores de glucosidasa alfa para atenuar la hiperglucemia posprandial en algunos casos. En la diabetes tipo 2 tampoco hay indicación formal, pero la mayoría de los autores ha encontrado mejor control de la enfermedad con la combinación de insulina y glibenclámda que con la aplicación de una sola dosis diaria de insulina. En individuos mal controlados con insulina se ha demostrado que al añadir metformín se logra disminuir las concentraciones de glucosa y buen control en un porcentaje significativo de casos sin incrementar la dosis de insulina. Al parecer ocurre algo similar con tiazolidinedionas, con las que se reduce de manera evidente la cantidad de insulina administrada diariamente. La combinación de insulina con fármacos hipoglucemiantes orales puede ser muy útil en diabéticos tipo 2 al iniciar la insulino terapia, ya que aumenta la aceptación del paciente a la aplicación de insulina (una inyección en vez de dos o más) y permite el tránsito gradual de hipoglucemiantes orales a insulino terapia (cuadro 12-26).

TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

Según el UKPDS realizado a individuos que además de diabetes mellitus tipo 2 tenían hipertensión arterial se demostró que el control "estrecho" de la tensión arterial redujo el riesgo de complicaciones diabéticas microvasculares y macrovasculares, en comparación con aquellos que tuvieron un control menos estricto. De manera particular se observó disminución del riesgo y la progresión de retinopatía diabética, fotocoagulación retiniana, deterioro visual, microalbuminuria y macroalbuminuria en los primeros seis años de observación (aunque no a los nueve años) luego de aparecidas las ondas Q en el electrocardiograma, de insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular fatal y no fatal, y muertes relacionadas con la diabetes. Por tanto, el control de la tensión arterial en pacientes con diabetes mellitus debe ser estricto, aunque se requiera la combinación de varios antihipertensivos.

Debido a la morbilidad y mortalidad elevadas por diabetes mellitus resultante de complicaciones de la aterosclerosis es razonable intentar la corrección temprana de los factores de riesgo de esta enfermedad contenidos en el síndrome metabólico o de resistencia a la insulina. Además de la hipertensión arterial deben tratarse con energía la hiperlipidemia y el sobrepeso. El ejercicio físico aunado a la dieta logra mayor disminución de la grasa abdominal y de la resistencia a la insulina que la dieta sola. Debe

Según el UKPDS, se demostró que los individuos que además de diabetes mellitus tipo 2 tenían hipertensión arterial, el control "estrecho" de la tensión arterial redujo el riesgo de complicaciones diabéticas microvasculares y macrovasculares

Cuadro 12-25. Vigilancia de la acción de la insulina según la hora de aplicación

<i>Insulina</i>	<i>Horario</i>	<i>Medición de la glucemia</i>
Corta	Preprandial	Dos horas posprandial o antes de la siguiente comida
Intermedia	Previa al desayuno	Antes de la cena
	Previa a la cena	Antes del desayuno
	Antes de dormir	Antes del desayuno
Prolongada	Previa a la cena o al dormir	Antes del desayuno
Mezclas (N/R)	Previa al desayuno	Antes de la comida y de la cena
	Previa a la cena	Antes de dormir y del desayuno

Cuadro 12-26. Combinación de medicamentos e insulina

<i>Combinación</i>	<i>Uso</i>
Sulfonilurea + metformín	Fracaso de monoterapia
Sulfonilurea + acarbosa	Hiper glucemia posprandial
Sulfonilurea + tiazolidinediona	Fracaso de monoterapia
Insulina + sulfonilurea	Inicio de insulina si fallan las sulfonilureas
Insulina + metformín	En obesos, para reducir dosis de insulina y peso, y estabilizar control
Insulina + tiazolidinediona	Para reducir dosis de insulina y estabilizar control
Insulina + acarbosa	Hiper glucemia posprandial

evitarse el tabaquismo, pues además de ser un factor de riesgo independiente empeora la resistencia a la insulina, la tolerancia a la glucosa, el perfil de lípidos séricos y la tensión arterial.

LECTURAS RECOMENDADAS

- American Diabetes Association position statement. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 1993; 16 (suppl 2):37.
- American Diabetes Association position statement. Insulin administration. *Diabetes Care* 1993;16 (suppl 2):31.
- American Diabetes Association position statement. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994; 17:519.
- American Diabetes association position statement. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994; 17:616.
- American Diabetes Association technical review. Exercise and NIDDM. *Diabetes Care* 1993;16(suppl 2):54.
- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977.
- Díaz-Salazar J. Insulina: tipo y aplicaciones. En: Ariza CR, Frati AC. *Diabetes Mellitus. Temas de Medicina Interna* 1993; 1:901.
- Franz MJ, Horton ES, Bantle JP et al. Nutrition principles for management of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 1994; 17:490.
- Frati AC, Reyes MF, Ariza CR, Bañales HM. Eficacia de la combinación insulina-glibenclamida en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. *Rev Méd IMSS* 1992;30:269.
- Frati AC, Ariza CR. Tratamiento nutricional de la diabetes mellitus. En: Ariza CR, Frati AC (ed). *Diabetes mellitus. Temas de Medicina Interna* 1993; 1:891.
- Ghazzi NM, Pérez JE, Antonucci TK et al. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM: the Troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997;46:433.
- Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15:731.
- Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellström T, Lindgärde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. *Diabetes Care* 1994; 17:1100.
- Lozano-Castañeda O. Hipoglucemiantes por vía oral: cómo y cuándo usarlos. En: Ariza CR, Frati AC (ed). *Diabetes Mellitus. Temas de Medicina Interna* 1993; 1:877.
- Perseghin G, Price TB, Petersen KF. Increased transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 1996;335:1357.
- Rendell M. Sildenafil for treatment of erectil dysfunction in men with diabetes. *JAMA* 1999;281:421.
- Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996;45:1661.
- UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249.
- Vera-Lastra O. Diabetes y ejercicio. En: Ariza CR, Frati AC. *Diabetes mellitus. Temas de Medicina Interna* 1993; 1:883.
- Xiao-ren P, Guang-wei L, Ying-hua H et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1997;20:537.
- Zinman B. Insulin regimens and strategies for IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16 (suppl 3):24.

13 ■ Complicaciones agudas de la diabetes mellitus

*Alberto C. Frati Munari
C. Raúl Ariza Andraca
J. Rafael Olivera González*

La diabetes mellitus puede complicarse en forma aguda por trastornos derivados del Tratamiento (hipoglucemia, acidosis láctica), infecciones agudas o descompensación metabólica que se manifiesta mediante dos cuadros clínicos: cetoacidosis diabética y síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (coma hiperosmolar). Todos son urgencias médicas, pues si no se tratan con rapidez pueden causar la muerte.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Es un cuadro agudo que se caracteriza por hiperglucemia, deshidratación, acidosis metabólica, cetonemia y cetonuria, típico de la diabetes tipo 1 y más frecuente antes de los 15 años de edad; suele aparecer en la diabetes tipo 2, sobre todo en sujetos no obesos con hipoinsulinemia. Con frecuencia reincide en el mismo paciente. En la actualidad tiene una mortalidad cercana a 5 por ciento.

Causas y patogenia

La mayor parte (~50%) de los episodios de cetoacidosis se desencadenan por una infección; cerca de 25% por suspensión del Tratamiento, y el resto por causas diversas (cuadro 13-1). La grave deficiencia de insulina causa hiperglucemia (menor captación periférica y mayor producción hepática de glucosa) y aumento de ácidos grasos circulantes (elevación de la lipólisis); los ácidos grasos se oxidan hasta formar cuerpos cetónicos (ácido acetoacético, ácido P-hidroxibutírico y acetona), que por falta de insulina no pueden completar su catabolismo (como acetilCoA) en el ciclo de Krebs y se acumulan. La hiperglucemia origina diuresis osmótica y deshidratación; los cuerpos cetónicos, que son ácidos, consumen el bicarbonato y disminuyen el pH (acidosis metabólica). El aumento de hormonas contrarreguladoras es constante por el estrés de la cetoacidosis y el provocado por el descontrol. Estas hormonas (glucagon, hormona del crecimiento, cortisol y epinefrina) incrementan la producción hepática de glucosa y la lipólisis, por lo que empeoran los efectos.

Cuadro 13-1. Causas de cetoacidosis diabética

Inicio de diabetes mellitus tipo 1
Abandono de insulina
Error en la dosis de insulina
Infecciones agudas de vías respiratorias superiores (amigdalitis, sinusitis, etc.), neumonías, de vías urinarias, absceso perirrenal, colecistitis y otras
Vasculares: infarto del miocardio, oclusión vascular o hemorragia cerebral
Traumatismos graves
Estrés
Fármacos: glucocorticoides, diazóxido, tiazidas, litio, difenilhidantoína

Diagnóstico

Pronto se manifiestan datos clínicos de deshidratación que pueden causar hipotensión arterial, hiperpnea (respiración de Kussmaul) y depresión progresiva del estado de alerta. En la actualidad, pocos pacientes (~5%) llegan al estado de coma; ocurre hiporreflexia y raras veces signos transitorios de focalización neurológica. Se percibe aliento cetónico (de acetona o manzana). Con frecuencia (~50%) hay dolor abdominal y vómitos. Los ruidos intestinales pueden estar disminuidos.

Los exámenes de laboratorio comprueban hiperglucemia >250 mg/100 ml (300 a 600 mg/100 ml, pocas veces mayor), pero en 15 a 20% de los casos de cetoacidosis la glucemia es menor de 300 mg/100 ml, e incluso puede estar en cifras normales o cercanas a lo normal (~5% de los casos). El pH arterial es <7.3 (a veces hasta 6.8) y el bicarbonato sérico <15 meq/L con brecha aniónica amplia. No obstante, si hay vómitos, la alcalosis secundaria puede mantener normal el pH arterial. Tal vez haya o no haya hiponatremia, aunque exista depleción del sodio corporal total; el potasio sérico suele ser normal a pesar del déficit de este ion. Aparecen cetonemia, cetonuria y glucosuria. Suele ocurrir elevación de la amilasa sérica de origen salival (-50%), y según el grado de deshidratación se observa aumento de azoados de origen prerrenal con una relación urea/creatinina >15 . Por la deshidratación puede observarse ascenso de las cifras de hemoglobina, hematócrito y leucocitos. Por tanto, la presencia de leucocitosis no indica un proceso infeccioso; sin embargo, si se observa más de 10% de formas en banda hay alta probabilidad de infección concomitante.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con enfermedad cerebro vascular, hipoglucemia, intoxicación por salicilatos, acidosis láctica, neumonía, insuficiencia hepática, uremia y sepsis.

Tratamiento

La administración del Tratamiento debe ser inmediata. Siempre se requiere *hidratación, potasio e insulina*.

La hidratación se efectúa con soluciones salinas, aunque algunos prefieren las de dextrosa. Se sugiere iniciar con solución salina isotónica (200 a 1 000 ml/h, según la deshidratación), que después de 3 o 4 h puede sustituirse con soluciones salinas a 0.45 % o continuar a 0.9%. Una vez que la glucemia sea <250 mg/100 ml deben administrarse soluciones con dextrosa a 5%. La velocidad de infusión es importante, pues una de las causas de respuesta insuficiente al Tratamiento es la hidratación lenta.

Debe añadirse potasio a las soluciones (en forma de cloruro o fosfato) tan pronto se compruebe la diuresis. La dosis es de 20 meq por cada litro de solución, a menos que el potasio sérico sea menor de 3.5 meq/L, en cuyo caso se administran 40 meq/L de solución.

La insulina regular se puede aplicar en infusión continua o bolos intravenosos en dosis de 5 a 10 U/h (o 0.1 U/kg de peso) hasta lograr la corrección del cuadro (glucemia <250 mg/100 ml, pH arterial >7.3 , bicarbonato sérico >18 meq/L).

No es indispensable la administración de bicarbonato, pero se considera prudente

Cuadro 13-2. Causas de síndrome hiperglucémico hiperosmolar

Ingestión excesiva de azúcares
Inicio de diabetes mellitus tipo 2 (ingestión excesiva de bebidas azucaradas)
Infecciones agudas: absceso perirrenal, colecistitis aguda, neumonías, otras
Traumatismos graves
Infarto del miocardio, infarto cerebral u otra enfermedad aguda grave
Diálisis peritoneal o extracorpórea
Alcoholismo
Fármacos: glucocorticoides, diuréticos, otros

Cuadro 13-3. Datos diagnósticos de síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico

Glucosa sérica > 600 mg/100 ml (33.3 mmol/L)	Hiperosmolaridad sérica > 340 mosm/L
Cetosis ausente o mínima	Deshidratación grave

aplicarlo en casos de acidosis grave (pH <7.1). Algunos autores sugieren administrar fosfato de potasio en vez de cloruro de potasio en algunas soluciones, pues se calcula un déficit de fosfato de 1.5 mmol/kg de peso corporal.

SÍNDROME HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR NO CETÓSICO

Se caracteriza por hiperglucemia y deshidratación graves sin cetoacidosis. Es una complicación típica de la diabetes mellitus tipo 2, y en algunos sujetos puede ser su manifestación inicial.

Patogenia

Con frecuencia se identifica el factor desencadenante (cuadro 13-2). A diferencia de la cetoacidosis, predomina la resistencia a la insulina; debido a la deficiencia relativa de ésta no se inhibe la producción hepática de glucosa, lo cual provoca una gran hiperglucemia. En cambio, la concentración de insulina es suficiente para permitir que los cuerpos cetónicos se metabolicen en el ciclo de Krebs y no se acumulen.

Diagnóstico

Se manifiesta por varias horas o días de sed excesiva, confusión, estupor o coma, así como signos físicos de deshidratación intensa. Las características clínicas y de laboratorio (cuadro 13-3) permiten realizar el diagnóstico con cierta facilidad. Las cifras de glucosa sérica suelen ser de 1 000 o 2 000 mg/100 ml, o aun mayores (se han observado 5 000 mg/100 ml). La osmolaridad plasmática puede medirse con un osmómetro. También se calcula en forma simple; es decir, $\text{Na sérico [en meq/L]} \times 2 + (\text{glucosa sérica [en mg/100 ml]}/18) = \text{mosm/L}$; o bien en forma más completa: $(\text{Na} + \text{K}) \times 2 + (\text{glucosa sérica}/18) + (\text{BUN}/2.8) = \text{mosm/L}$ (BUN/2.8 puede sustituirse por urea/6).

El osmómetro mide la osmolaridad plasmática o se calcula como $\text{Na sérico [en meq/L]} \times 2 + (\text{glucosa sérica [en mg/100 ml]}/18) = \text{mosm/L}$; o en forma más completa como $(\text{Na} + \text{K}) \times 2 + (\text{glucosa sérica}/18) + (\text{BUN}/2.8) = \text{mosm/L}$

Tratamiento

Es muy urgente, ya que los retrasos pueden costar la vida al paciente. La hidratación rápida se inicia con 1 000 a 2 000 ml/h de soluciones salinas a 0.45% durante las primeras horas. La administración de potasio e insulina se efectúa en forma similar a la de la cetoacidosis. Con frecuencia los pacientes desarrollan edema cerebral al segundo o tercer día de Tratamiento por la rapidez de la hidratación y corrección de la hiperglucemia, en tanto que el cerebro queda hipertónico respecto de la circulación.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Frati AC, Lechuga E, De la Riva H, Agüero L, González-Bárceñas D, Paz B. Tratamiento de la cetoacidosis diabética con soluciones intravenosas de dextrosa, insulina y potasio. Estudio comparativo con "mínidosis" de insulina. *Med Int Méx* 1986;2:8.
- Gamba G, Oseguera J, Castrejón M, Gómez-Pérez FJ. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. A double blind, randomized, placebo controlled trial. *Rev Inves Clin* 1991;43:234.
- Vázquez-Hernández M, Molinar-Ramos F. Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar. En: Ariza CR, Frati AC. Diabetes mellitus. Temas de Medicina Interna 1993;1:865.

14 ■ Hipoglucemia y alteraciones de la glucorregulación

C. Raúl Ariza Andraca
Alberto C. Frati Munari

HIPOGLUCEMIA

Los pacientes con diabetes mellitus con frecuencia padecen hipoglucemia o alteraciones de la glucorregulación, las cuales están condicionadas por el tratamiento que reciben, por las secuelas de la propia enfermedad, por los padecimientos asociados o por los propios trastornos fisiopatológicos que suelen presentarse.

La importancia de la hipoglucemia consiste en las alteraciones cerebrales ocasionadas por baja concentración plasmática de glucosa, ya que este elemento es el principal sustrato energético para el cerebro

La importancia de la hipoglucemia estriba en las alteraciones cerebrales, transitorias o no, que se producen con baja concentración plasmática de glucosa (< 50 mg/100 ml). La glucosa es el principal sustrato energético para el cerebro, el cual también puede utilizar ácidos grasos libres, ácido acetoacético y ácido (3-hidroxibutírico como fuentes de energía; sin embargo, las concentraciones plasmáticas de éstos son escasas y su aumento requiere varias horas, de manera que no son suficientes en condiciones de urgencia, y si hay hipoglucemia el cerebro se queda sin sustrato energético.

Patogenia

La mayor ocurrencia de hipoglucemia se debe a exceso de insulina exógena, pero también es provocada por exceso de insulina endógena, aumento del consumo de glucosa o trastornos de la glucorregulación

La causa más frecuente de hipoglucemia es el exceso de insulina exógena, pero también se debe a exceso de insulina endógena (Tratamiento con sulfonilureas), aumento del consumo de glucosa (ejercicio físico) o trastornos de la glucorregulación. En condiciones de salud, la concentración de glucosa en el plasma humano se mantiene en límites estrechos. Durante el ayuno, la glucosa plasmática procede del hígado. Si hay descenso de la glucemia se desencadenan mecanismos reguladores que suelen aumentar la concentración plasmática de glucosa mediante incremento de la producción hepática de glucosa, reducción del consumo periférico de la misma y bloqueo de la liberación pancreática de insulina. Lo anterior ocurre por glucogenólisis, gluconeogénesis, proteólisis, lipólisis y cetosis. Las hormonas compensatorias son glucagon, epinefrina, cortisol y hormona del crecimiento; la más importante es el glucagon, en tanto que las principales en la hipoglucemia prolongada son el cortisol y la hormona del crecimiento. En general, estos mecanismos se desencadenan cuando las cifras de glucemia son menores de 50 mg/100 ml. La hipoglucemia es más frecuente en casos de diabetes mellitus tipo 1, Tratamiento intensivo con insulina, ejercicio físico, insuficiencia hepática, insuficiencia renal e ingestión de alcohol.

Manifestaciones clínicas

Consisten en liberación adrenérgica y neuroglucopenia (cuadro 14-1). El diagnóstico se basa en la tríada de Whipple: 1) manifestaciones clínicas de hipoglucemia; 2) demostración de cifras bajas de glucemia, y 3) corrección de los datos clínicos al administrar glucosa.

Frecuencia

La hipoglucemia es muy común y la presentan casi todos los pacientes con diabetes tipo

Cuadro 14-1. Manifestaciones clínicas de hipoglucemia

Adrenérgicas	Neuroglucopénicas
Diaforesis	Hambre
Palpitaciones	Mareo
Temblor	Visión borrosa
Ansiedad	Parestesias
Hipertensión arterial	Falla cognoscitiva
	Conducta inapropiada
	Déficit neurológico focal
	Crisis convulsivas
	Coma
	Muerte

1 en Tratamiento. Se ha informado una tasa de uno a tres episodios de hipoglucemia por semana, de los cuales 10 a 25% son graves, con convulsiones o estado de coma. En el estudio DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) se encontró una frecuencia de hipoglucemia intensa de 9.8% en el grupo que recibió Tratamiento insulínico convencional, y de 26% en el de Tratamiento intensivo. Se ha informado una prevalencia de hipoglucemias moderadas de 7 a 70%. En un estudio se atribuyó a la hipoglucemia 4% de las muertes de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Fenómeno de Somogyi

En ocasiones la hipoglucemia se relaciona directamente con el Tratamiento, pero se manifiesta por hiperglucemia reactiva (fenómeno de Somogyi). Esta hipoglucemia es nocturna, con diaforesis, sueño intranquilo y en la mañana siguiente somnolencia, cefalea e hiperglucemia o cetosis; debe diferenciarse del *fenómeno del alba* o *del amanecer*, condición fisiológica (elevación de hormonas contrarreguladoras y de glucemia matutinas) que en la diabetes es exagerada. Una cuantificación de la glucemia a las 03:00 horas puede diferenciar estos dos trastornos.

La hipoglucemia se relaciona a veces con el Tratamiento, pero se manifiesta por hiperglucemia reactiva (fenómeno de Somogyi), es nocturna, con diaforesis, sueño intranquilo y en la mañana siguiente somnolencia, cefalea e hiperglucemia o cetosis

Tratamiento

Los objetivos consisten en corregir los niveles de glucemia, evitar daño neurológico y los síntomas de neuroglucopenia. Si la hipoglucemia es moderada puede bastar la ingestión de líquidos o tabletas con glucosa o sacarosa; si es grave, hay que administrar soluciones con dextrosa hipertónica por vía endovenosa, o bien glucagon (0.5-1 mg) por vía intramuscular o subcutánea. Deben corregirse las causas que motivaron la hipoglucemia; si ésta se debe a la ingestión de hipoglucemiantes, conviene mantener hospitalizado al paciente entre 12 y 24 horas o más si se administró clorpropamida.

TRASTORNOS DE LA GLUCORREGULACION

Además de la hipoglucemia asociada al Tratamiento, en la diabetes mellitus se presentan algunas alteraciones relacionadas con la hipoglucemia que tienen ciertas características en común; esto es, se presentan por lo general en la diabetes tipo 1; se relacionan con hipoglucemia iatrogénica; tienen umbral elevado para los síntomas de hipoglucemia y para iniciar los mecanismos compensatorios, y el dato más común es una deficiente respuesta de epinefrina y glucagon. Los pacientes con estos trastornos no cumplen con los criterios diagnósticos de neuropatía autonómica, y el defecto es selectivo y reversible. Se ha sugerido llamarlos síndromes de hipoglucemia asociados a falla autonómica.

Defecto de contrarregulación de la glucemia

En los pacientes con diabetes tipo 1 hay respuesta deficiente para la liberación de gluca-

En la diabetes mellitus tipo 1 hay respuesta deficiente a la liberación de glucagon y epinefrina en estados de hipoglucemia

gon y epinefrina en estados de hipoglucemia, por lo que el riesgo de presentar hipoglucemia iatrógena se incrementa 25 veces. El trastorno aparece en los primeros años de instalación de la diabetes; es selectivo en la liberación de estas hormonas y en la mayor parte de los casos no se cumplen criterios de neuropatía autonómica. Se desconoce la patogenia.

Hipoglucemia inadvertida

Al parecer se debe a una respuesta simpática cromafín deficiente, por lo que faltan las manifestaciones adrenérgicas de hipoglucemia, que son iniciales. Se ha supuesto que la mitad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de larga evolución tienen cuadros de hipoglucemia inadvertida.

Umbral glucémico elevado

La diabetes mal controlada presenta manifestaciones clínicas de hipoglucemia cuando se reducen las cifras de glucosa sanguínea, aunque haya niveles elevados de ésta

Hay pacientes con diabetes mal controlada que presentan manifestaciones clínicas de hipoglucemia cuando se reducen las cifras de glucosa sanguínea, aunque posean niveles elevados (p. ej., al disminuir de 300 a 130 mg/100 ml). Esto contrasta con los pacientes bien controlados que pueden tolerar cifras bajas de glucosa sérica sin tener síntomas de hipoglucemia. La patogenia se desconoce, pero se han encontrado alteraciones en la liberación de polipéptido pancreático y epinefrina. En estos pacientes es tres veces mayor la posibilidad de padecer hipoglucemia iatrógena.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bolli G, De Feo P, De Cosmo S, et al. Demonstration of a dawn phenomenon in normal human volunteers. *Diabetes* 1984;37:1150.
- Cryer P. Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM. *Diabetes* 1992;44:255.
- Cryer PE, Gerich JE. Hypoglycemia in insulin dependent diabetes mellitus: insulin excess and defective glucose counterregulation. *En: Rifkin H, Porte D (ed). Ellemberg and Rifkin's diabetes mellitus. 4th ed. New York: Elsevier, 1990:526.*
- Mokone M, Mitrakou A, Veneman E, et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17:1397.

15 ■ Acidosis láctica

C. Raúl Ariza Andraca
Alberto C. Frati Munari

DEFINICIÓN

La acidosis láctica es una complicación aguda extremadamente grave, aunque rara

La acidosis láctica es una complicación aguda extremadamente grave, aunque por fortuna rara. Se define como el estado de cetoacidosis o acidemia metabólica ocasionado por acumulación de ácido láctico corporal. Para su diagnóstico se requiere que haya por lo menos 5 mmol/L de lactato en suero (los niveles normales son de 0.5 a 1.0 mmol/L,

y valores de 2 a 4 mmol/L tienen significado dudoso). La acidosis láctica no es exclusiva de la diabetes mellitus, pero puede deberse a ésta y habrá de diferenciarla de la cetoacidosis (cuadro 15-1).

CLASIFICACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

La acidosis láctica se clasifica en dos tipos: la A aparece en pacientes que cursan con hipoxia tisular (hística); la B ocurre aun en ausencia de hipoxia. La diabetes mellitus puede cursar con cualquier tipo, pero por sí sola predispone al tipo B. El lactato se produce por conversión de ácido pirúvico proveniente de la glucólisis anaeróbica, cuya única vía de degradación es transformarse de nuevo a ácido pirúvico que se utiliza en la glucólisis aeróbica. La hipoxia celular promueve la glucólisis anaeróbica (aumento de producción de lactato) y disminuye la glucólisis aeróbica (menor consumo de lactato).

Los factores de riesgo para desarrollar acidosis láctica consisten en estado de choque, anemia, infarto del miocardio, sepsis, ingestión de alcohol, insuficiencia hepática y renal, leucemias, ingestión de salicilatos, raros casos de defectos congénitos de la gluconeogénesis, diabetes mellitus y consumo de biguanidas. La asociación de acidosis láctica y biguanidas se observó con fenformín, lo que motivó que este medicamento se retirara del mercado estadounidense. La administración de metformín causa una ligera elevación de la concentración sérica de lactato, pero en niveles muy inferiores a los observados con fenformín y en cifras no peligrosas. Diversas series que valoran este aspecto demuestran lo siguiente:

- La frecuencia de acidosis láctica en sujetos tratados con metformín es en promedio $-0.035/1\ 000$ pacientes al año; es decir, unas 20 veces menor que en los tratados con fenformín.
- Los casos de acidosis láctica asociados al uso de metformín tenían factores de riesgo (cuadro 15-2).
- Si se excluyen los individuos con factores de riesgo, la posibilidad de acidosis láctica inducida por metformín es prácticamente nula.
- A pesar del Tratamiento, la mortalidad es cercana a 50%.

Tratamiento

Es fundamental el Tratamiento de la enfermedad asociada y la corrección de la hipoxia tisular. El resto del Tratamiento es controvertido. El uso exclusivo de bicarbonato de sodio es insuficiente para resolver la acidosis, ya que se requieren grandes cantidades y

Cuadro 15-1. Diferencia entre acidosis láctica y cetoacidosis diabética

	<i>Acidosis láctica</i>	<i>Cetoacidosis</i>
Frecuencia	Rara	Frecuente
Tipo de diabetes más frecuente	Diabetes mellitus tipo 2	Diabetes mellitus tipo 1
Factores predisponentes	Tratamiento con fenformín; estado de choque; anemia	Falta de insulina; infección; estrés
Hiper glucemia	Innecesaria	Siempre
Gravedad de acidosis	Siempre muy grave	Leve a grave
Intervalo aniónico	Aumentado	Aumentado
Metas terapéuticas	Corrección de perfusión y de hipoxia tisular (hística); Tratamiento de la enfermedad relacionada	Hidratación, insulina y potasio
Bicarbonato intravenoso	En gran cantidad	Poco y ocasional
Otros	Dicloracetato, Carbicarb, Tham, diálisis peritoneal	Fosfato a veces
Mortalidad	- 50%	< 5%

Cuadro 15-2. Factores de riesgo de acidosis láctica asociada a metformín en 110 casos

Nefropatía	87 casos
Insuficiencia cardíaca	31 casos
Insuficiencia hepática	13 casos

Fuente: Sirtosi LR, Pasik C. *Pharm Res* 1994;30:187.

puede provocar efectos indeseables. Se han utilizado con cierto éxito dicloracetato, mezclas de bicarbonato y carbonato de sodio (Carbicarb), otras soluciones amortiguadoras (p. ej., Tham) y diálisis peritoneal. La mortalidad es muy elevada.

LECTURA RECOMENDADA

Stackpole PW, Greene YJ. Dichloracetate. *Diabetes Care* 1992;15:785.

16 ■ Infecciones y diabetes mellitus

C. Raúl Ariza Andraca
Alberto C. Frati Munari

Los pacientes con diabetes mellitus padecen varias alteraciones de los mecanismos naturales de resistencia a la infección (inespecíficos y específicos), lo que propicia que algunas infecciones sean más frecuentes y más graves. Por otro lado, los procesos infecciosos son una de las causas más frecuentes de descontrol metabólico agudo, y en ocasiones conducen a la muerte. Las alteraciones de los mecanismos de defensa se expresan en el cuadro 16-1.

El tipo de infecciones, los microorganismos causales más comunes, las complicaciones y algunas guías terapéuticas se resumen en el cuadro 16-2.

Un aspecto importante de varias de estas infecciones es que propician descontrol diabético grave que dificulta decidir el momento de la cirugía; por otra parte, si no se operan (p. ej., abscesos, fasciitis, colecistitis aguda, mucormicosis) nunca se logra controlar la diabetes. En estos casos el Tratamiento médico del descontrol, los antimicrobianos y el Tratamiento quirúrgico deben ser simultáneos.

La tuberculosis, la dermatofitosis y la onicomycosis también son comunes en diabéticos, los cuales tienden a presentar recurrencias y requieren Tratamiento más prolongado.

Cuadro 16-1. Alteraciones de los mecanismos de defensa contra las infecciones en pacientes con diabetes mellitus

<i>Tipo de alteración</i>	<i>Causa</i>
Disminución de fagocitosis	Hiper glucemia, cetoacidosis
Decremento de la inmunidad mediada por linfocitos T	Hiper glucemia
Isquemia	microangiopatía
Trastornos en el flujo de secreciones y líquidos corporales (retención urinaria, proliferación bacteriana intestinal, regurgitación de alimentos)	Neuropatía autonómica
Traumatismos frecuentes e indoloros	Neuropatía sensitiva
Disminución de IgA secretoria en urotelio	Se desconoce

Cuadro 16-2. Infecciones comunes en la diabetes mellitus

<i>Infección</i>	<i>mlcroorganismos</i>	<i>Complicaciones</i>	<i>Tratamiento</i>
I. Tejidos blandos			
a. Ulceras cutáneas y celulitis	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus fragilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> y otras enterobacterias	Osteomielitis, gangrena	Beta-lactámicos amino-glucósidos y fluoroquinolonas (según el germen patógeno)
b. Gangrena y fasciitis necrosante	<i>Streptococcus</i> A y B, <i>E. coli</i> , especies de <i>Pseudomonas</i> y <i>Proteus</i> , <i>Clostridium</i>	Necrosis extensa, hepatitis reactiva, insuficiencia orgánica múltiple	Fasciotomía, penicilina + amikacina + metronidazol y otros según el microorganismo
c. Abscesos de cara y cuello	<i>Streptococcus</i> , bacteroides, anaerobios	mlonecrosis, osteomielitis	Desbridamiento, penicilina + amikacina + metronidazol
II. Mucormicosis rinocerebral			
	Hongos mucorales del género <i>Rhizopus</i>	Parálisis de nervios oculomotores, absceso cerebral, trombosis de seno cavernoso, trombosis carotídea	Anfotericina B, desbridamiento
III. Otitis externa maligna			
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Osteomielitis temporal, meningitis, absceso epidural, afección de pares V, VII y VIII	Desbridamiento, aminoglucósido + cefalosporina de 3ª generación u otro antibiótico específico
IV. Infecciones de vías urinarias			
a. Cistitis y pielonefritis	<i>f. coli</i> , <i>Proteus</i>	Pionefrosis, absceso renal, necrosis papilar, septicemia	Fluoroquinolonas, trimetoprim con sulfametoxazol, aminoglucósido. Tratamiento de vejiga neurógena
b. Absceso perinefrítico	<i>Staphylococcus</i> , <i>E. coli</i>	Septicemia, empiema	Drenaje + antimicrobianos
V. Colecistitis enfisematosa			
	<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Streptococcus</i>	Perforación vesicular, colangitis, septicemia	Colecistectomía urgente; cefalosporinas de 3ª generación + aminoglucósidos + metronidazol
VI. Candidiasis (piel y vagina)			
	<i>Candida albicans</i>	Infección polimicrobiana	Ketoconazol, itraconazol, fluconazol

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cruz-Carranza G, Fuentes Alien JL. Diabetes e infección. En: Ariza CR, Frati AC (ed). Diabetes mellitus. Temas de Medicina Interna 1993; 1:949.
- Rabinowitz SG. Infection in the diabetic patient. En: Rifkin H, Raskin P (ed). Diabetes mellitus. Bowie Md, Brady, 1981, cap 24.

17 ■ Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus

Alberto C. Frati Munari
C. Raúl Ariza Andraca

IMPORTANCIA Y CLASIFICACIÓN

Algunos autores prefieren llamarlas complicaciones tardías, ya que son más frecuentes en la diabetes mellitus de larga evolución, aunque también pueden aparecer poco tiempo después del diagnóstico de diabetes. Son de evolución muy prolongada, suelen ser progresivas o permanecer estacionarias, pero no son reversibles, salvo raras excepciones. Su importancia reside en que provocan la mayor parte de los casos de muerte prematura, ceguera, insuficiencia renal, amputaciones y deterioro de la calidad de vida del diabético.

Por sus características clínicas, histopatológicas y patógenas se pueden dividir en macroangiopáticas, microangiopáticas y metabólicas (cuadro 17-1), aunque en último término todas son generadas por alteraciones metabólicas. En la actualidad existen evidencias suficientes de que las complicaciones crónicas se deben principalmente a la hiperglucemia prolongada. La relación causal se apoya en los siguientes argumentos:

1. Presencia de complicaciones crónicas en cualquier tipo de diabetes mellitus, incluyendo la secundaria.
2. Ausencia de complicaciones crónicas en el momento del diagnóstico en la diabetes mellitus tipo 1. Baja frecuencia de éstas en el momento del diagnóstico en la diabetes mellitus tipo 2 (cuyo inicio es menos acentuado que el de la tipo 1 y existe la posibilidad de tener diabetes tipo 2 varios años antes del diagnóstico).
3. Relación entre la duración de la diabetes mellitus y la frecuencia de las complicaciones crónicas (a mayor duración, mayor frecuencia).
4. Relación directa entre la hiperglucemia (hemoglobina glucosilada elevada) y frecuencia aumentada de complicaciones crónicas.
5. Disminución del riesgo de complicaciones crónicas microangiopáticas, metabólicas y macroangiopáticas, con control estricto de la glucemia (terapia intensiva con insulina), en comparación con el control menos estricto (terapia convencional con insulina) (Diabetes Control and Complication Trial, DCCT).
6. Disminución del riesgo y de la progresión de complicaciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mejor controlados, respecto de los peor controlados (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS).

Cuadro 17-1. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus

I. Macroangiopatía	III. Metabólicas
Coronaria	Neuropatía
Cerebral	Catarata
De miembros inferiores	Lipoatrofia
II. microangiopatía	Contracturas tendinosas
Retinopatía	Queiroartropatía
Nefropatía	Esderedema diabético
Claucoma neovascular	IV. mixtas
Otras	Cardiopatía diabética
	Pie diabético
	Dermopatía diabética
	Necrobiosis lipóidica

7. Mejoría de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus después del trasplante pancreático.

MACROANGIOPATIA

Esta enfermedad es la aterosclerosis y por lo tanto no es exclusiva de la diabetes. Las razones por las que todos los autores la incluyen entre las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus son:

1. La aterosclerosis es más temprana e intensa en los pacientes con diabetes que en la población no diabética. El promedio anual de secuelas cardiovasculares está incrementado por lo menos al doble en los diabéticos.
2. Las consecuencias de la aterosclerosis (infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular) son la primera causa de muerte (~80%) en la diabetes mellitus. La probabilidad de morir de cardiopatía coronaria en el varón diabético es dos veces mayor que en los no diabéticos, y en las mujeres diabéticas es cuatro veces más frecuente.
3. La aterosclerosis influye de manera decisiva en otras complicaciones de la diabetes: pie diabético, cardiopatía diabética, nefropatía.

La aterosclerosis es más temprana e intensa en diabéticos que en no diabéticos, y las secuelas cardiovasculares incrementan por lo menos al doble en los diabéticos

Las causas de aterosclerosis acelerada en la diabetes mellitus son diversas; esto es, alta frecuencia de hipertensión arterial, trastornos de los lípidos sanguíneos, alteraciones sutiles de la coagulación (adhesividad plaquetaria y fibrinógeno aumentados, fibrinólisis disminuida), y coexistencia frecuente de otros factores de riesgo (obesidad, sedentarismo).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Este trastorno forma parte del síndrome de resistencia a la insulina que con frecuencia precede al desarrollo de diabetes tipo 2. Puede ser secundaria a hiperinsulinemia crónica, aunque hay controversia al respecto. En el desarrollo ulterior de la diabetes, el daño renal también puede causar hipertensión arterial.

El Tratamiento de la hipertensión arterial en los diabéticos debe ser vigoroso, pues además de las lesiones ateroscleróticas empeora la evolución de la retinopatía y de la nefropatía diabéticas. El Tratamiento inicial puede incluir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), un antagonista de la angiotensina II o un antagonista del calcio. También pueden administrarse bloqueadores adrenérgicos alfa si no hay neuropatía (la posibilidad de hipotensión ortostática es mayor en presencia de neuropatía). En cualquier caso, deben tomarse en cuenta los efectos secundarios de los antihipertensivos (cuadro 17-2).

Los diabéticos deben recibir Tratamiento vigoroso de la hipertensión arterial, pues además de las lesiones ateroscleróticas, empeoran la retinopatía y la nefropatía

TRASTORNO DE LOS LÍPIDOS

Los niveles séricos de triglicéridos (VLDL, *lipoproteínas de muy baja densidad*) por lo general están incrementados y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) están disminuidas. Estos cambios son más frecuentes en quienes padecen diabetes que en la población general. En México se ha encontrado hipertrigliceridemia en 40 a 61 % de los diabéticos tipo 2 y en 12 a 38 % de los tipo 1; hipoalfalipoproteinemia (disminución de HDL) en 22 a 52% de los tipo 2 y en 17 a 18% de los tipo 1, e hipercolesterolemia en 24 a 38% de los tipo 2 y en 23 a 36% de los tipo 1.

Estas alteraciones se deben a una combinación de factores: disminución de actividad de la lipoproteína lipasa, aumento de producción de triglicéridos y disminución de la captación hepática de lipoproteínas de baja densidad (LDL). La disminución de HDL no se explica con facilidad, pero su origen podría deberse a la mayor demanda de ésteres de colesterol de las HDL para intercambiarse a VLDL, que están aumentadas, lo que explica la relación inversa entre triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Cuadro 17-2. Efectos secundarios más comunes de los antihipertensivos en pacientes con diabetes mellitus

<i>Medicamentos</i>	<i>Efectos adversos</i>
Inhibidores de la ECA	Tos, hiperpotasemia; no indicados en pacientes urémicos (aumento de compuestos azoados y de potasio sérico); la leucopenia y la proteinuria son raras
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	Aumento de azoados y potasio sérico en urémicos
Bloqueadores de los canales del calcio	Edema; algunos aumentan la proteinuria de la nefropatía diabética
Diuréticos	Hipopotasemia, arritmias cardíacas, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, impotencia; mejor indicados a baja dosis en combinación con inhibidores de la ECA
Diuréticos ahorradores de potasio	Hiperpotasemia, impotencia, ginecomastia
Bloqueadores α -adrenérgicos	Hipotensión ortostática
Bloqueadores β -adrenérgicos	Hipoglucemia inadvertida, demora en la recuperación de la hipoglucemia; aumento de la glucemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, impotencia; mejor indicados a baja dosis en combinación con inhibidores de la ECA
Diuréticos ahorradores de potasio	Hiperpotasemia, impotencia, ginecomastia
Bloqueadores α -adrenérgicos	Hipotensión ortostática
Bloqueadores β -adrenérgicos	Hipoglucemia inadvertida, demora en la recuperación de la hipoglucemia; aumento de la glucemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia; impotencia; exacerbación de insuficiencia cardíaca
Inhibidores simpáticos	Hipotensión ortostática, impotencia, depresión

Además, en la diabetes mellitus se ha observado aumento de la glucosilación y de la oxidación de LDL, lo que favorece su fagocitosis e incorporación a las células espumosas que inician la placa ateromatosa. También se ha observado incremento de la lipoproteína- α , que estructuralmente compite con el plasminógeno y puede interferir con la fibrinólisis.

El control adecuado de la diabetes mellitus mejora mucho las alteraciones de lípidos. Las características de la dieta son fundamentales (véase el capítulo 12) para este fin. Si los trastornos de los lípidos persisten están indicados los hipolipemiantes. Debe considerarse que el ácido nicotínico puede incrementar los niveles de glucemia, no así su derivado acipimox, que incluso contribuye al mejor control glucémico.

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN

Son trastornos de pequeña magnitud y sin traducción clínica clara, pero que en conjunto favorecen la formación de trombos (cuadro 17-3).

mICROANGIOPATIA

La mlcroangiopatía se refiere a las alteraciones estructurales y funcionales de los capilares y pequeños vasos (cuadro 17-4). La alteración fundamental es el engrasamiento de

Cuadro 17-3. Alteraciones que promueven la coagulación en la diabetes mellitus

Aumento de la adhesividad plaquetaria	Aumento de inhibidor-I de activación del plasminógeno
Aumento de tromboxanos	Aumento de lipoproteína- α
Aumento de factor VII	Disminución de vasodilatadores (prostaciclina, óxido nítrico)
Aumento de factor X	Aumento de vasoconstrictores (endotelina I)
Aumento de fibrinógeno	

Cuadro T7-4. Alteraciones microvasculares en la diabetes mellitus

<i>Estructurales</i>	<i>Funcionales</i>
1. Engrasamiento de la membrana basal	1. Aumento de permeabilidad vascular
2. Engrasamiento endotelial	2. Trastornos de la microcirculación (regulación, disminución de flujo)
3. Pérdida de pericitos	3. Isquemia e infarto
4. Dilataciones vasculares (microaneurismas)	
5. Trombosis y oclusión	
6. Fibrosis vascular	
7. Neoformación vascular (retina, iris)	

la membrana basal de los capilares, que no es específico de la diabetes mellitus, ya que se observa también en relación con la edad, pero en los diabéticos ocurre más temprano y en mayor magnitud. Aparece en cualquier tipo de diabetes; se encuentra también en gemelos homocigotos de pacientes con diabetes mellitus y en 28% de "prediabéticos" (prediabetes tipo 2). Su frecuencia y magnitud guardan relación con la duración de la diabetes y la edad de los pacientes. No se observa en la diabetes tipo 1 de menos de dos años de evolución. De modo experimental y en clínica, las lesiones microangiopáticas pueden prevenirse o detenerse con control estricto de la glucemia y con trasplante de páncreas, medidas con las que pueden involucionar las lesiones iniciales.

En la patogenia del engrosamiento de la membrana basal capilar participan alteraciones de la síntesis de proteoglicanos, aumento de hidroxilisina y de productos finales de glucación avanzada (PFGA), con defectos en la colágena tipo IV y disminución del sulfato de heparán (que son los constituyentes principales de la membrana basal junto con laminina y fibronectina). La disminución de sulfato de heparán, que tal vez se deba a déficit en la sulfatación, provoca aumento de la permeabilidad de proteínas con carga negativa; la pérdida progresiva de selectividad para el paso de proteínas aniónicas permite su filtración a través del endotelio capilar. Esto se ha demostrado en la retina con extravasación de fluoresceína, en el riñón con albuminuria, y en el territorio esplácnico y otros tejidos blandos mediante demostración de edema y secuestro de albúmina.

Al parecer, el heparansulfato también tiene propiedades reguladoras del crecimiento de los pericitos y de las células mesangiales, y posee actividad antitrombogénica. La disminución de esta sustancia favorece la pérdida de pericitos en la retina, la proliferación del mesangio glomerular y los microtrombos. La pérdida de pericitos que sostienen a las células endoteliales permite la dilatación capilar (microaneurismas) y el crecimiento desorganizado de capilares (neovascularización); además, en la retina se produce un factor soluble que induce la proliferación vascular. La estrechez de la luz vascular y los trombos provoca isquemia y microinfartos.

Aunque sin duda la hiperglucemia origina estos cambios, las vías patogénicas no son claras; se han demostrado glucación de proteínas (aumento de PFGA) y activación de la vía de los polioles (acumulación de sorbitol en los pericitos y células endoteliales). También pueden ocurrir alteraciones de la coagulación y aumento relativo de hormona del crecimiento.

ALTERACIONES METABÓLICAS

De las múltiples consecuencias metabólicas de la hiperglucemia, las más importantes en la patogenia de las complicaciones crónicas son la glucación de proteínas, la activación de la vía de los polioles y la dislipidemia.

La glucación de las proteínas, la activación de la vía de los polioles y la dislipidemia son algunas consecuencias metabólicas de la hiperglucemia

Glucosilación de proteínas

La glucación o glucosilación no enzimática es la unión de la glucosa con las proteínas en una reacción no mediada por enzimas. Depende de la concentración de glucosa en el medio y de la duración de la exposición de la proteína a la concentración alta de glucosa. Otros azúcares pueden unirse a las proteínas en forma aún más rápida, como pentosas y fructosa.

Patogenia

La glucosa en su forma abierta (piranosa) se une en forma reversible a un grupo amino terminal de un aminoácido (con frecuencia lisina o valina), formando una aldimina (o base de Schiff); con el paso del tiempo (dos a tres semanas), una doble ligadura de la aldimina cambia espontáneamente de sitio, del carbono 1 al 2 (redistribución de Amadori) y se convierte en cetoamina, que es más estable. La cetoamina aún es reversible, pero en forma más lenta. Ejemplos de estos compuestos son la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y la fructosamina.

Las cetoaminas se fragmentan en forma espontánea y se convierten en desoxiglucosonas con radicales carbonilos. Estos se unen entre sí o con grupos amino de otros aminoácidos formando compuestos aromáticos con enlaces cruzados, la mayor parte fluorescentes, que se denominan productos finales de glucosilación avanzada (PFGA). Estas reacciones son irreversibles; los compuestos que se forman son diferentes según las proteínas glucosiladas. La vida de estos compuestos depende del recambio normal de cada proteína; también pueden fragmentarse en compuestos más pequeños que son eliminados por fagocitosis u otras vías mal conocidas. La formación y la eliminación de los productos de la glucación se resumen en el cuadro 17-5.

Además existen evidencias de autooxidación de la glucosa con formación de peróxidos, hidroxilos y grupos carbonilo que pueden reaccionar con las desoxiglucosonas.

Manifestaciones clínicas

En el cuadro 17-6 se enumeran las diversas manifestaciones clínicas que se han observado.

Tratamiento

La disminución de la glucemia es esencial, pues no sólo reduce la velocidad de glucosilación sino que permite que las aldimas se conviertan de nuevo en glucosa + proteína. El clorhidrato de aminoguanidina inhibe las uniones cruzadas y la formación de PFGA *in vitro* e *in vivo*; es el medicamento conocido más potente para evitar PFGA. Su aplicación en humanos se inició en fecha reciente, pero aún no es de uso clínico. Diversas vitaminas disminuyen la glucosilación y pueden emplearse libremente (cuadro 17-7). Los inhibidores de aldosa reductasa también reducen en cierto grado la glucosilación de proteínas.

Es esencial disminuir la glucemia, pues no sólo reduce la velocidad de glucosilación, sino además permite que las aldimas se conviertan de nuevo en glucosa más proteína

Activación de la vía de los polioles

En esta vía metabólica los azúcares (aldosas) se transforman en polialcoholes (polioles). En la diabetes, el azúcar y el alcohol que más se transforman son la glucosa y el sorbitol.

Cuadro 17-5. Glucosilación de proteínas

Formación	Eliminación
Glucosa	Glucólisis
Glucosa + NH ₂ ... - Aldimina	Reacción reversible a glucosa + NH ₂ ...
Aldimina (redistribución de Amadori) - cetoamina	Reacción reversible a aldimina; oxidación en carboximetil lisina y ácido eritrónico (se eliminan en orina); recambio normal
Cetoaminas (fragmentación) - desoxiglucosonas (dicarbonilos)	Metabolismo hepático de 3-desoxifruktosa y eliminación urinaria
Desoxiglucosonas + desoxiglucosonas o NH ₂ ... - PFGA	Eliminación por recambio normal; fragmentación espontánea y fagocitosis; complejos inmunitarios y depósito; fagocitosis

NH₂...: proteínas; PFGA: productos finales de glucosilación avanzada.

Cuadro 17-6. Posibles consecuencias de la glucosilación de proteínas

<i>Proteína glucosilada</i>	<i>Trastorno</i>
Antitrombina III	Hipercoagulabilidad
Hemoglobina (HbA1c)	Aumento de afinidad por el oxígeno (hipoxia tisular)
LDL	Menor captación hepática (hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia); autoanticuerpos contra LDL; aumento de captación por macrófagos (aterosclerosis)
HDL (Apo A1)	Menor reconocimiento por fibroblastos (menor transporte inverso de colesterol) (aterosclerosis)
Inmunoglobulinas	Menor inmunorreactividad
Albumina	Extravasación; unión alterada a fármacos
Membranas celulares	Mayor rigidez de eritrocitos, leucocitos y células endoteliales (?); menor producción de óxido nítrico por endotelio
Tubulina	Transporte axonal de proteínas alterado
mielina	Desmielinización segmentaria (?)
Membrana basal (colágena)	Permeabilidad vascular alterada (?) tipo IV, laminina, heparansulfato, proteoglicanos
Depósito de PFGA circulantes	Engrosamiento de membrana basal (material PAS + subendotelial) en retina, glomérulo, mesangio y músculo liso
Unión de PFCA a macrófagos	
	Liberación de factor de necrosis tumoral y otras monocinas

PFCA: productos finales de glucosilación avanzada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Patogenia

Si la glucemia es normal, la cantidad de glucosa que se convierte a sorbitol es pequeña, pero cuando la concentración de glucosa aumenta en algunas células se convierte en sorbitol por acción de la enzima reductasa de la aldosa. Las células en las que esto ocurre tienen dos peculiaridades: *a*) la glucosa no requiere de insulina para penetrar en el interior celular, ya que depende de su concentración extracelular; *b*) son ricas en la enzima aldosa reductasa. Algunas de estas células son células de Schwann, neuronas (axones), pericitos, células endoteliales retinianas y glomerulares, y eritrocitos.

El sorbitol se convierte en fructosa, que se metaboliza, pero la velocidad de conversión de la glucosa en sorbitol y fructosa es mayor que la de su catabolismo, y los productos se acumulan. El incremento de estas sustancias aumenta la osmolaridad y el edema celular. Además, por mecanismos diversos, la acumulación de sorbitol hace que disminuya el moinositol celular y sus derivados, los fosfoninosítidos, que intervienen en la actividad de diversas enzimas, entre ellas proteincinasa C y Na^+/K^+ ATPasa. La reducción de actividad de esta última enzima hace que aumente el sodio intracelular y el edema. Esta secuencia se ha invocado para explicar los trastornos axónicos y la desmielinización segmentaria de la neuropatía diabética.

Se ha demostrado de manera experimental en animales que la activación de la vía de los polioles (por diabetes o por excesiva administración de galactosa) causa catarata.

La cantidad de glucosa que se convierte a sorbitol es menor si la glucemia es normal, pero si la concentración de glucosa aumenta en algunas células se convierte en sorbitol por acción de la enzima aldosa reductasa

Cuadro 17-7. Medidas terapéuticas utilizadas en la glucosilación de las proteínas

<i>Tratamiento</i>	<i>Mecanismo</i>
Disminución de la glucemia	Prevención; reacción reversible de aldmina a glucosa + proteína
Aminoguanidina, diaminoguanidina	Inhibición de enlaces cruzados (interacción con grupos carbonilo) y de formación de PFCA
Piridoxal	Previene la formación de bases de Schiff
Ascorbato y semidehidroascorbato	Reductores, disminuyen la unión glucosa-proteína
Vitamina E	Antioxidante, evita la autooxidación de la glucosa con formación de grupos carbonilo

Cuadro 17-8. Complicaciones crónicas en las que participa la activación de la vía de los polioles

Complicación	Prevención o mejoría con inhibidores de aldosa reductasa	
	En animales	En humanos
Catarata diabética	Sí	No
Neuropatía diabética	Sí	Sí
Retinopatía diabética	Sí	No
Nefropatía diabética	Algunos aspectos	No

tas, neuropatía y retinopatía idénticas a las que se observan en humanos con diabetes mellitus.

Manifestaciones clínicas

Esta vía participa en alguna forma en la mayor parte de las complicaciones crónicas; en algunas es más evidente que en otras, pero es difícil asegurar en qué proporción interviene cualquier mecanismo (cuadro 17-8).

Tratamiento

El control de la glucosa es esencial. Los inhibidores de aldosa reductasa disminuyen las concentraciones de sorbitol y fructosa de diversas células, y previenen o mejoran las cataratas, la retinopatía y la neuropatía experimentales; también detienen o disminuyen las alteraciones funcionales e histopatológicas de la neuropatía diabética en humanos. La aminoguanidina y el ácido ascórbico pueden disminuir la conversión de glucosa en sorbitol en algunas células, pero aún no se define su participación en la terapéutica.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405.
- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977.
- Gómez Pérez FJ. Relación entre glucosilación de las proteínas y las complicaciones tardías de la diabetes mellitus. *En: Ariza CR, Frati AC (ed). Diabetes mellitus. Temas de Medicina Interna* 1993;1:709.
- Lerman Garber I. Fisiopatología y Tratamiento de las dislipidemias en la diabetes mellitus. *Rev Endoc Nutr* 1994;1:110.
- Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1676.
- Posadas RC, Lerman GI. Epidemiología de los trastornos en el metabolismo de los lípidos del paciente con diabetes mellitus. *Rev Endoc Nutr* 1993;1:63.
- Ríos Torres JM. Control glucémico y complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus. *En: Ariza CR, Frati AC (ed). Diabetes mellitus. Temas de Medicina Interna* 1993; 1:959.

18 ■ Retinopatía diabética

*Alberto C. Frati Munari
C. Raúl Ariza Andraca*

La retinopatía diabética es la causa más frecuente de ceguera en el adulto. Su frecuencia aumenta con la duración de la diabetes, de manera que no se observa en diabetes tipo 1

de reciente inicio; aparece en - 5 % de diabéticos tipo 2 recién diagnosticados, en ~35% de pacientes con diabetes mellitus de 10 años de duración y en ~80% después de 15 años del diagnóstico de esta enfermedad. La mayor parte de estos casos tienen retinopatía diabética no proliferativa, pero la retinopatía proliferativa con algún grado de disminución de la visión aparece en ~30% de los pacientes con diabetes mellitus de más de 20 años de evolución. La retinopatía diabética es más temprana y de mayor gravedad en la diabetes tipo 1 que en la tipo 2, y también en diabéticos con tabaquismo, alcoholismo, hipertensión arterial, hiperlipidemia, nefropatía, obesidad, pubertad o embarazo.

La retinopatía diabética es más temprana y de mayor gravedad en la diabetes mellitus tipo 1

PATOGENIA

La lesión fundamental de la retinopatía diabética es la microangiopatía, que ocasiona oclusión vascular e hipoxia; para esto contribuyen la acumulación de sorbitol en los pericitos, que provoca edema y la pérdida de éstos. La disminución de pericitos favorece la producción de microaneurismas. La hipoxia origina que la retina produzca un factor angiogénico o de neovascularización que induce comunicaciones arteriovenosas y proliferación vascular en la retina y el iris (en este último, la proliferación vascular oblitera el ángulo de la cámara anterior y produce glaucoma neovascular). El daño y la proliferación fibrovascular pueden causar hemorragias retinianas, y por tracción originan hemorragias prerretinianas o en el vítreo, y desprendimiento de retina. Estas alteraciones histopatológicas tienen su manifestación clínica correspondiente (cuadro 18-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La retinopatía diabética puede cursar asintomática durante mucho tiempo, por lo que es importante la revisión periódica del fondo de ojo con dilatación pupilar, de preferencia por un oftalmólogo. Puede aparecer deterioro visual por causas diversas, no siempre por retinopatía (cuadro 18-2).

CLASIFICACIÓN

De acuerdo con las características del fondo de ojo puede clasificarse en retinopatía diabética proliferativa y no proliferativa (cuadro 18-3).

Cuadro 18-1. Manifestaciones clínicas de la retinopatía diabética y su base fisiopatológica

<i>Examen del fondo de ojo</i>	<i>Alteración fisiopatológica</i>
Escape de fluoresceína	Aumento de permeabilidad capilar
Dilatación venosa	Aumento de flujo sanguíneo, disminución de pericitos
microaneurismas	Dilatación sacular de capilares, pérdida de pericitos
Hemorragias en flama	Hemorragias intrarretinianas superficiales
Hemorragias puntiformes	Hemorragias intrarretinianas profundas
Edema macular	Escape de líquido (edema) en la fovea o alrededor de la fovea (< 0.5 mm de la fovea)
Exudados duros (amarillentos)	Acumulación extracelular de líquido, proteínas y lípidos
Exudados blandos (algodonosos)	Infarto isquémico en la capa de fibras nerviosas
Venas en rosario	Hipoxia difusa de la retina con zonas de retracción
Oclusión arterial	Oclusión arterial
Anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMA)	Capilares dilatados y tortuosos, y telangiectasias capilares por corto circuito arteriovenoso
Proliferación vascular	Proliferación neovascular en el disco óptico o en la retina; con el tiempo se desarrolla tejido fibroso o fibrovascular
Hemorragia vítrea	Tejido fibrovascular que tracciona y estira los vasos neoformados, rompiéndolos y provocando hemorragias prerretinianas o intravitrales
Desprendimiento de retina	Tracción de la retina por contracción del vítreo al desarrollarse fibrosis poshemorrágica

Cuadro 18-2. Causas de trastornos de la visión en diabéticos

<i>Visión borrosa</i>	<i>Visión doble</i>
Hiperglucemia	Neuropatía diabética
Disminución rápida de la hiperglucemia (cambios osmóticos del cristalino)	Escotomas (<i>manchas flotantes</i>)
Cataratas	Hemorragia vítrea
Edema macular	Desprendimiento de retina
Retinopatía proliferativa grave	<i>Dolor ocular</i>
Hemorragia vítrea	Abrasiones corneales
Desprendimiento de retina	Iritis
Glaucoma agudo	Glaucoma agudo neovascular o de ángulo agudo

Tratamiento

Diversos estudios a largo plazo han demostrado que el control estricto de la glucemia previene o mejora la retinopatía diabética. Algunos investigadores han encontrado que los antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, ticlopidina) pueden ser de utilidad para disminuir la progresión de la retinopatía; sin embargo, un estudio multicéntrico a largo plazo con gran número de pacientes hizo notar que el ácido acetilsalicílico no mejora su evolución, pero tampoco favorece las hemorragias oculares.

El único Tratamiento útil es la fotocoagulación con rayo láser que se utiliza para detener la neovascularización antes de que las hemorragias repetidas causen daños irreparables que afecten gravemente la visión. Se emplea en el edema macular (previene la pérdida de visión en ~ 50%) y las retinopatías preproliferativa y proliferativa. También se usa para tratar el glaucoma neovascular, ya que reduce la producción del factor angiogénico con resultados clínicos satisfactorios.

La vitrectomía es eficaz en casos de hemorragia vítrea para separar el humor vítreo sanguinolento y las bandas de tejido fibroso que desprenden la retina.

El diagnóstico temprano de las situaciones de riesgo puede prevenir pérdida de la visión. En un estudio de Tratamiento temprano de la retinopatía diabética se definieron tres indicaciones para referencia inmediata al oftalmólogo: *a)* hemorragia prerretiniana o en el vítreo; *b)* neovascularización de más de la tercera parte del disco óptico, y *c)* edema macular. El riesgo de pérdida grave de la visión en cualquiera de estos casos es de ~ 50% en dos años si no se trata con fotocoagulación (cuadro 18-4).

Es importante el Tratamiento enérgico de la hipertensión arterial, ya que la retinopatía evoluciona mejor en los pacientes con hipertensión controlada que en los hipertensos mal controlados.

Debe informarse al paciente con diabetes la posibilidad de que padezca retinopatía, así como los factores que la empeoran y que deben evitarse (tabaquismo, hipertensión arterial, etc.); asimismo, que si hay retinopatía diabética proliferativa se evitará el ejercicio isométrico (p. ej., levantamiento de pesas), ya que aumenta la posibilidad de

La fotocoagulación con rayo láseres
es el único Tratamiento útil para detener
la neovascularización

Cuadro 18-3. Clasificación de la retinopatía diabética

<i>Clase</i>	<i>Características</i>
Retinopatía diabética no proliferativa	
<i>a.</i> Leve o de base	Salida de fluoresceína, dilatación venosa, microaneurismas, hemorragias intrarretinianas; puede haber edema de mácula y exudados duros
<i>b.</i> Grave o preproliferativa	Exudados blandos, venas en rosario, IRMA, hemorragias intrarretinianas extensas (en los cuatro cuadrantes)
Retinopatía diabética proliferativa	
	Proliferación vascular en la superficie de la retina, en el nervio óptico y a veces en el vítreo posterior; puede provocar hemorragias prerretinianas, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina

Cuadro 18-4. Situaciones en las cuales los pacientes con diabetes mellitus deben ser remitidos al oftalmólogo

Alto riesgo (referencia inmediata)

Hemorragia vítrea o prerretiniana
Neovascularización del disco óptico
Edema de la mácula

Con síntomas

Pérdida súbita de la visión de uno o ambos ojos
Visión borrosa por más de dos días no relacionada con fluctuaciones de la glucemia
Escotomas, "telarañas" o luces brillantes en el campo visual (sugieren hemorragias prerretinianas vítreas)

Asintomáticos

Retinopatía preproliferativa o proliferativa
Exudados duros perimaculares
Embarazo
Pubertad
Examen anual

hemorragias graves, y que al menos periódicamente deberá ser evaluado por el oftalmólogo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977.
- Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetes: clinical application of diabetic retinopathy study (DRS) findings. *Ophthalmology* 1981;88:583.
- ETDRS Research Group. Effect of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology* 1991;98:757.
- ETDRS Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991;98:823.
- Vidaurre JS, Peña R. Retinopatía diabética. En: Ariza CR, Frati AC (ed). Diabetes mellitus. *Temas de Medicina Interna* 1993; 1:771.

19 ■ Nefropatía diabética

*C. Raúl Ariza Andraca
Alberto C. Frati Munari*

La enfermedad renal es una de las consecuencias más graves de la diabetes mellitus. Aparece en -50% de los pacientes con diabetes tipo 1 y en -10% de los que sufren diabetes tipo 2 de más de 20 años de duración. En adultos es la causa más común de síndrome nefrótico, y en los últimos años se ha convertido también en el principal motivo de insuficiencia renal crónica; los pacientes con este último trastorno tienen diabetes mellitus. La nefropatía diabética es la segunda causa de muerte en diabéticos después de la aterosclerosis, y su costo económico es uno de los más altos; sólo en Estados Unidos asciende a más de un billón de dólares al año.

Es más frecuente en individuos: *a)* de raza negra; *b)* con diabetes tipo 1; *c)* con descontrol crónico; *d)* con hipertensión arterial; *e)* con diabetes de larga duración, y/) con infección urinaria recurrente.

Entre las consecuencias más graves de la diabetes mellitus se halla la nefropatía, con ~50% de los pacientes del tipo 1 y ~10% de los del tipo 2

PATOGENIA

Se desconoce la patogenia exacta, pero se supone que interactúan factores genéticos, metabólicos y hemodinámicos (cuadro 19-1). Sin duda los más importantes son la hiperglucemia, la hipertensión arterial y tal vez la ingestión de gran cantidad de proteínas. La hiperglucemia crónica es el mejor predictor de nefropatía diabética, y para medirla se multiplica la hemoglobina glucosilada por los años de duración. La presencia de hipertensión arterial se correlaciona en forma directa con la microalbuminuria. La hiperglucemia, la alta ingestión de proteínas y la hipertensión arterial aumentan el flujo sanguíneo glomerular. El aumento del flujo sanguíneo origina hiperfiltración y aumenta la presión intraglomerular, que a su vez causa daño glomerular.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las alteraciones histopatológicas dependen del tiempo de duración de la diabetes mellitus y de las etapas de la nefropatía diabética (fig. 19-1). En animales con diabetes inducida, en las fases iniciales de la nefropatía se ha observado nefromegalia ocasionada por hipertrofia e hiperplasia de las células renales. La lesión histológica fundamental es el engrosamiento de las membranas basales de glomérulos y túbulos, que al principio se observa sólo con microscopio electrónico, pero conforme avanza se puede ver incluso con microscopio de luz.

Glomerulosclerosis nodular y glomerulosclerosis difusa son los cambios crónicos de la nefropatía diabética

Los cambios crónicos incluyen glomerulosclerosis nodular y glomerulosclerosis difusa; a la primera se le ha considerado como la lesión histológica patognomónica de la nefropatía diabética, y por mucho tiempo llevó el nombre de sus descubridores: Kimmestiel y Wilson. En ambas formas de glomerulosclerosis existe proliferación de células mesangiales y depósito de glucoproteínas, que suele confundirse con amiloidosis y glomerulonefritis membranosa. Otro dato constante es el aumento de colágena tipo IV en la membrana basal. Con inmunofluorescencia se descubre depósito lineal de IgG en las membranas basales glomerulares y tubulares. Con inmunohistoquímica se ha observado disminución de heparansulfato en la membrana basal glomerular y glucación de prácticamente todas las proteínas estructurales y funcionales del riñón.

Además, en varios estudios se ha descubierto que las glomerulopatías primarias son más frecuentes en pacientes con diabetes mellitus, en especial la glomerulonefritis de cambios mínimos, la membranosa y la membranoproliferativa.

FISIOPATOLOGIA

Antes de los cambios anatómicos se observan alteraciones funcionales: aumento de presión capilar intraglomerular, del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular

Antes de los cambios anatómicos aparecen alteraciones funcionales, como aumento de presión capilar intraglomerular, del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular. El dato más sobresaliente es la proteinuria. En pacientes con diabetes mellitus de reciente diagnóstico se puede encontrar mínima albuminuria, sobre todo después de realizar ejercicio físico. Esta proteinuria se ha denominado microalbuminuria, que se define como la cantidad de albúmina excretada en la orina la cual excede los límites

Cuadro 19-1. Factores patógenos de la nefropatía diabética

<i>Genéticos</i>	<i>Hemodinámicos</i>
HLA, DR4, B8, B15	Hipertensión arterial
Agregación familiar	Hiperfiltración glomerular
<i>Metabólicos</i>	Hipertensión glomerular
Hiperglucemia crónica	microangiopatía
Ingestión exagerada de proteínas	Aterosclerosis
Hiperinsulinemia	<i>Otros</i>
Aumento de glucagón	Anticuerpos contra membrana basal (?)
Aumento de hormona del crecimiento	Autoanticuerpos (?)
Exceso de catecolaminas	Aumento de agregación plaquetaria
Aumento de sorbitol	Aumento de viscosidad sanguínea y disminución
Glucosilación de proteínas	de deformabilidad eritrocitaria
Hipoxia	Disminución de actividad fibrinolítica

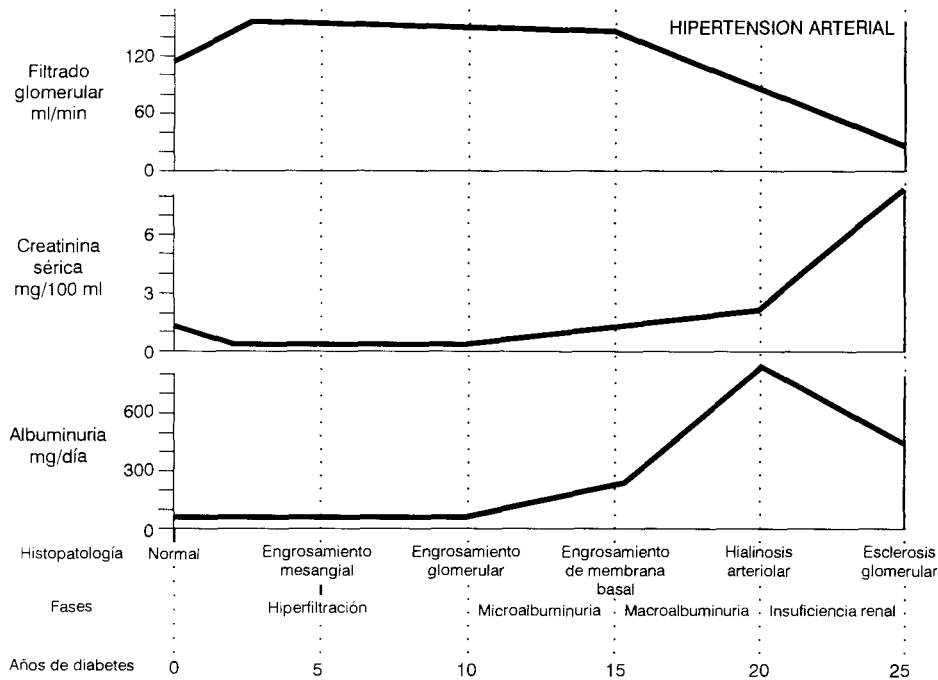


Fig. 19-1. Evolución de la nefropatía diabética.

normales, pero que no se encuentra por los métodos convencionales. Las cifras de microalbuminuria oscilan entre 20 y 200 mg/mln (30 a 300 mg/día); con tiras reactivas suelen detectarse cantidades mayores.

Algunos estudios prospectivos han demostrado que la microalbuminuria tiene valor predictivo positivo para el desarrollo de nefropatía diabética manifiesta. Una vez que se observa macroproteinuria (>200 mg/mln o >300 mg/día), evoluciona hacia insuficiencia renal en cinco o 10 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Estudios efectuados en pacientes con diabetes tipo 1, así como algunas suposiciones, han llevado a proponer que la nefropatía diabética tiene cinco etapas funcionales, clínicas y anatómicas (cuadro 19-2). En la diabetes tipo 2 estas etapas no se cumplen de

Cuadro 19-2. Características de la nefropatía diabética según su evolución

Estadio	Características clínicas y funcionales	Características anatómicas
I	Hiperfiltración (depuración de creatinina > 150 ml/mln)	Hipertrofia glomerular, nefromegalia
II	Sin alteraciones; puede haber hiperfiltración y microalbuminuria con ejercicio	Engrosamiento de membrana basal, expansión mesangial
III	microalbuminuria; aumento de presión arterial (aun en límites normales), hipertensión arterial de ejercicio	Igual que en la etapa II, cambios más acentuados
IV	Macroalbuminuria (>200 g/mln o 300 mg/día); síndrome nefrótico; disminución de filtración glomerular; disminución de depuración de creatinina; hipertensión arterial sostenida	Gran engrosamiento de membrana basal, zonas de esclerosis glomerular
V	Filtración glomerular muy disminuida; retención de compuestos azoados, síndrome urémico; hipertensión arterial; oliguria	Glomerulosclerosis

Cuadro 19-3. Elementos de ayuda para el diagnóstico diferencial de nefropatía diabética

Hallazgo	Sugerencia
Retina normal	No es nefropatía diabética
Eritrocituria > + +	Glomerulonefritis
Células tubulares en orina	Nefritis intersticial
Cristaluria abundante	Nefropatía por cálculos
Relación urea/creatinina >15	Hipovolemia
Hipopotasemia	Nefritis intersticial
Hiperpotasemia y acidosis hiperclorémica	Nefritis intersticial
Eosinofilia	Nefritis intersticial
Eritrosedimentación acelerada	Vasculitis

manera tan estricta, aunque guardan cierta correlación. La transición de una etapa a otra es paulatina y puede haber superposición.

DIAGNOSTICO

Debe reconocerse la nefropatía diabética en etapas tempranas, pues al aparecer macroalbuminuria es inevitable la progresión a insuficiencia renal crónica

Es muy importante reconocer la nefropatía diabética en etapas tempranas, pues una vez que aparece la macroalbuminuria es inevitable la progresión a insuficiencia renal crónica. Debe considerarse que la nefropatía diabética es rara en diabéticos tipo 1 con < 5 años de evolución, por lo cual si se observan datos de enfermedad renal deberá investigarse otra causa. En cambio, en diabéticos tipo 2 es común encontrar microalbuminuria, y aun macroalbuminuria, en el momento del diagnóstico de diabetes.

No todos los diabéticos con enfermedad renal tienen nefropatía diabética, de manera que deben evaluarse otras causas. La presencia de oliguria sugiere otra nefropatía. La albuminuria es obligada en la nefropatía diabética, de modo que la presencia de elevación de azoados sin albuminuria previa sugiere otra etiología. La nefropatía diabética no ocurre en ausencia de retinopatía. Diversos datos de laboratorio contribuyen al diagnóstico diferencial (cuadro 19-3). La biopsia renal es necesaria sólo en caso de indefinición de la causa. Los hallazgos histopatológicos se enumeran en el cuadro 19-4. Cuando hay insuficiencia renal avanzada, la biopsia renal es superflua.

TRATAMIENTO

La nefropatía diabética suele prevenirse mediante buen control metabólico, aunque hay otras medidas que pueden ayudar a evitar la progresión del daño renal

Un buen control metabólico previene o retarda la nefropatía diabética, pero hay otras medidas que pueden ayudar a evitar la progresión del daño renal (cuadro 19-5). Estudios en animales han demostrado que la dieta hiperproteínica aumenta la presión capilar glomerular, y que una dieta baja en proteínas previene el daño renal, independientemente de las cifras de glucemia. Los estudios en humanos han comprendido a pocos pacientes; no obstante, al parecer es de utilidad ingerir menos de 45 g de proteínas al día. Se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son de utilidad para disminuir la proteinuria y retardar la progresión del daño renal en las etapas III y IV, aun sin hipertensión arterial.

El control estricto de la glucemia y de los inhibidores de la ECA puede evitar progresión de la nefropatía diabética en caso de microalbuminuria

Cuando hay microalbuminuria, el control estricto de la glucemia y los inhibidores de la ECA puede evitar la progresión. Una vez que inicia la macroalbuminuria, el control de la glucemia es menos efectivo, pero el control riguroso de la hipertensión puede disminuir o retardar la progresión a insuficiencia renal crónica. La corrección de

Cuadro 19-4. Signos histopatológicos de nefropatía diabética en la biopsia renal

Aumento de matriz mesangial	Engrosamiento de membrana basal tubular
Engrosamiento de membrana basal glomerular	Atrofia tubular
Hialinosis arteriolar aferente y eferente	Fibrosis intersticial

Cuadro 19-5. Medidas terapéuticas para la nefropatía diabética

Control de la glucemia	Evitar nefrotóxicos
Dieta baja en proteínas	Mantener la orina estéril
Inhibidores de la ECA	Evitar tabaquismo
Control de la hipertensión arterial	Diálisis peritoneal (o hemodiálisis)
Control de la hiperlipidemia	Trasplante renal

la hiperglucemia puede reducir cuatro a cinco veces el grado de albuminuria. El tratamiento antihipertensivo debe iniciarse tan pronto como sea posible; debe ser agresivo y restituir paulatinamente la tensión arterial previa, o establecer cifras de 120-130/80-85 mmHg. Este descenso de la tensión arterial debe ser muy cuidadoso en ancianos.

Las opciones en etapas avanzadas son diálisis y trasplante. La diálisis peritoneal ambulatoria es preferible a la hemodiálisis, pues tiene ventajas hemodinámicas y nutricionales, y otras como menor retinopatía, menor hipertensión arterial y mejor control de la glucemia; su inconveniente consiste en episodios de peritonitis. El trasplante renal está mejor indicado en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 en quienes se realiza trasplante pancreático simultáneo.

PRONOSTICO

La presencia de microalbuminuria en diabéticos tipo 2 es signo de mal pronóstico, pues no sólo indica el inicio de la nefropatía sino que manifiesta una alta probabilidad de muerte por enfermedad cerebrovascular o por infarto del miocardio: 80% de los diabéticos tipo 2 con microalbuminuria fallecen en los siguientes 10 años por complicaciones cardiovasculares.

LECTURAS RECOMENDADAS

- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977.
- Jacobson E. Diabetic nephropathy. *Dialysis Transp* 1994;23:616.
- Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988;318:1657.
- Luo J, Rizkalla SW, Vidal H, et al. Moderate intake of n-3 fatty acids for 2 months has no detrimental effect on glucose metabolism and could ameliorate the lipid profile in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 1998; 21:717.
- Noth RW, Krolewski AS, Kaysen GA, Meyer TW, Schambelan M. Diabetic nephropathy: hemodynamic basis and implications for disease management. *Ann Intern Med* 1989; 110:795.
- Reddi AS, Camerini-Dávalos RA. Diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 1990;150:31.
- Tuttle KR, Bruton JL, Perusek MC, Lancaster JL, Kopp DT, De Fronzo RA. Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to aminoacids and renal enlargement in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;324:1626.
- UK Prospective Diabetes Study Group. A 9 year update randomised controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in NIDDM. *Ann Intern Med* 1996; 124:136.

20 ■ Neuropatía diabética

Alberto C. Frati Munari
C. Raúl Ariza Andraca

DEFINICIÓN

Se considera como neuropatía diabética cualquier afección de los nervios craneales o periféricos que acontezca como consecuencia de la diabetes mellitus o durante ésta, a condición de que se descarten otras causas.

Cuadro 20-1. Factores predisponentes de neuropatía diabética

Edad	Tabaquismo	Hiperlipidemia
Diabetes prolongada	Hipertensión arterial	HLA-DR3
Talla alta	Insuficiencia renal	HLA-DR4
Obesidad	Diálisis peritoneal o hemodiálisis	Alcoholismo

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Cerca de 60% de los pacientes con diabetes tipo 2 en México tienen alguna forma de neuropatía diabética

La neuropatía diabética es común. En México, cerca de 60% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen alguna forma de neuropatía diabética, cuya frecuencia depende de la duración de la diabetes; esto es, en individuos con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico < 10% tiene neuropatía; la prevalencia aumenta de manera progresiva y después de 15 años de evolución casi todos tienen datos clínicos y objetivos de neuropatía. En el cuadro 20-1 se señalan otros factores que pueden predisponer a la neuropatía diabética.

La neuropatía diabética es la complicación crónica de la diabetes que más afecta la calidad de vida; es un factor importante en el desarrollo del pie diabético y su presencia es uno de los datos predictivos más concluyentes de su amputación. Además, la presencia de neuropatía autonómica favorece arritmias cardíacas y la muerte súbita, y aumenta la mortalidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN

Este trastorno tiene varias formas de presentación clínica (cuadro 20-2) y es probable que la patogenia también sea diversa (cuadro 20-3). El defecto de una clasificación patogénica radica en que la identificación se hace con bases clínicas y no con procedimientos que demuestren el mecanismo. Además, aun en la polineuropatía es discutible la exclusión de la isquemia como mecanismo, y en la amiotrofia diabética, a pesar de afectarse varios nervios motores proximales de los miembros, el mecanismo más importante parece ser la isquemia. Por estos motivos se prefiere la clasificación clínica (cuadro 20-4).

La polineuropatía sensitivomotora es la neuropatía diabética típica

La polineuropatía sensitivomotora es la neuropatía diabética típica y con mucho la forma más frecuente. Por lo general coexiste con algún dato de neuropatía autonómica, aunque pueden estar separadas. A esta polineuropatía se le ha llamado también neuropatía diabética difusa, pues se supone que, en mayor o menor grado, casi todos los nervios están afectados.

Cuadro 20-2. Formas clínicas de neuropatía diabética

Polineuropatía simétrica distal	Plexopatía
Polineuropatía asimétrica proximal	Caquexia diabética neuropática
Mononeuropatía	Amiotrofia diabética
Mononeuropatía múltiple	Polirradiculopatía inflamatoria
Neuropatía autonómica	Polineuropatía aguda relacionada con hiperglucemia
Neuropatía de pares craneales	Radiculopatía

Cuadro 20-3. Clasificación de la neuropatía diabética según el mecanismo patógeno principal

Mecanismo patógeno	Características clínicas
Metabólico	Polineuropatía; aparición insidiosa; evolución progresiva
Isquémico	Mononeuropatía; aparición súbita; remisión espontánea
Compresivo	Mononeuropatía; aparición lenta, progresiva; curación con intervención quirúrgica

Cuadro 20-4. Clasificación clínica de la neuropatía diabética

Polineuropatía	
Sensitivomotora	Caquexia diabética neuropática
Autonómica	
Neuropatía focal	
Mononeuropatía de pares craneales	Plexopatía
Mononeuropatía de nervios periféricos	Amlotrofia diabética
Radiculopatía toracolumbar	
Síndromes por atrapamiento	
Síndrome del túnel del carpo (mediano)	Compresión del nervio cubital
Síndrome del túnel del tarso (peroneo)	Compresión del nervio femorocutáneo

El cuadro clínico de la polineuropatía sensitivomotora distal y simétrica se caracteriza por parestesias, dolor o hipoestesia con distribución en guante y calcetín; suele iniciar en los pies y sube conforme avanza la neuropatía. También se observa hiporreflexia tendinosa, primero en los tendones de Aquiles y después en los rotulianos (rara vez en otros). Cuando ocurre debilidad muscular tiene la misma distribución. La sensibilidad vibratoria, explorada con un diapasón en la articulación interfalángica del primer dedo, se altera tempranamente.

La polineuropatía puede conducir a diversas alteraciones en los pies debidas a: 1) insensibilidad propioceptiva (causa neuroartropatía); 2) insensibilidad dolorosa y térmica (quemaduras y lesiones traumáticas); 3) debilidad de los músculos interóseos (caída del arco transversal y úlceras plantares), y 4) falta de estímulo simpático (causa vasodilatación, resequecedad y fisuras cutáneas, así como resorción ósea de metatarsianos o tarsianos).

La neuropatía autonómica puede manifestarse en varias formas, según los órganos afectados (cuadro 20-5); además, pueden estar ausentes los síntomas adrenérgicos de la hipoglucemia, con lo que el paciente no se percata de ella hasta que aparecen datos de neuroglucopenia.

La caquexia diabética neuropática se caracteriza por inicio rápido de polineuropatía difusa severa y gran pérdida de peso, de resolución espontánea en dos o tres años.

Las mononeuropatías focales son mucho menos frecuentes. Las más comunes son las parálisis de los nervios craneales III y VII, y las radiculopatías toracolumbares (o mononeuropatía intercostal).

La forma más común de neuropatía diabética es la polineuropatía (cuadro 20-6).

DIAGNOSTICO

Para llevar a cabo el diagnóstico se requiere contar con los siguientes puntos:

Cuadro 20-5. Manifestaciones de neuropatía diabética autonómica

Pupilares: miosis, mala adaptación a la oscuridad
Cardiovasculares: taquicardia en reposo, frecuencia cardíaca fija, intolerancia al esfuerzo, hipotensión arterial postural, síncope, muerte súbita
Gastrointestinales: disfagia, gastroparesia (plenitud gástrica, vómito), estreñimiento,* diarrea (por proliferación bacteriana), incontinencia fecal
Urinarias: vejiga neurógena, retención urinaria, incontinencia urinaria
Genitales: impotencia, eyaculación retrógrada, sequedad vaginal
Pseudomotoras: sudación gustativa (diaforesis de la mitad superior del cuerpo durante la comida), anhidrosis distal (piel seca y escamosa de los pies, fisuras), anhidrosis en parches
Percepción de hipoglucemia: disminuida (reacción adrenérgica a la hipoglucemia disminuida)

* Este término que se refiere a los trastornos gastrointestinales es el correcto, aunque en muchas ocasiones se acostumbra referirlo como *constipación*, traducción errónea del vocablo inglés "constipation", que en todos los diccionarios está traducido como "estreñimiento".

Cuadro 20-6. Formas más frecuentes de neuropatía diabética, en orden decreciente

1. Polineuropatía sensorimotora
2. Neuropatía autonómica cardiovascular
3. Impotencia
4. Neuropatía autonómica de tubo digestivo (estreñimiento con episodios de diarrea)
5. Radiculopatía (mononeuropatía) intercostal
6. Mononeuropatía de pares craneales (III y VII)
7. Neuropatías por atrapamiento
8. Otras: caquexia diabética neuropática, amiotrofia diabética, plexopatías

1. Datos clínicos.
2. Comprobación con un método objetivo.
3. Exclusión de otras causas.

Sensibilidad vibratoria, hiperalgesia "en calcetín" e hiporreflexia son los hallazgos más frecuentes a la exploración

En cuanto a los datos clínicos ya se hizo mención anteriormente y deben investigarse de manera intencional. Los hallazgos más frecuentes a la exploración son: sensibilidad vibratoria disminuida, hiperalgesia "en calcetín" e hiporreflexia aquilea. Se ha propuesto un esquema abreviado de diagnóstico clínico que toma poco tiempo y es eficaz (cuadro 20-7). Los datos clínicos pueden ser tan intensos, típicos y objetivos que no se necesita comprobación con un método de gabinete, al menos en la práctica clínica.

A veces en clínica (pero siempre en protocolos de investigación) se deben aplicar métodos que comprueben el diagnóstico y permitan un seguimiento mensurable de la evolución (cuadro 20-8). Aunque se han diseñado procedimientos que miden la pupila y su respuesta a la luz (pupilómetros), así como formas para medir la sudoración y su respuesta a la nicotina u otros estímulos, los métodos diagnósticos de uso clínico comprenden neuropatía autonómica cardiovascular, gastrointestinal y genitourinaria, que son las más relevantes por sus manifestaciones.

La neuropatía autonómica cardiovascular es la que el internista puede demostrar con mayor facilidad, ya que sólo se requiere un electrocardiógrafo. La base de las pruebas es la ausencia de taquicardia o bradicardia como respuesta (mediada por el vago o el simpático) a diversos estímulos (cuadro 20-9). También se ha utilizado monitoreo electrocardiográfico continuo, el cual ha mostrado menor variación de la frecuencia cardíaca que en individuos sanos.

La neuropatía esofagogastrointestinal puede demostrarse por estudios diversos, según el segmento afectado (cuadro 20-10); el más sencillo es la medición del vaciamiento gástrico mediante radioisótopos incorporados a un alimento.

El internista suele demostrar con mayor facilidad la neuropatía autonómica cardiovascular

Cuadro 20-7. Diagnóstico clínico abreviado de neuropatía diabética (michigan Score modificado)

1. *Interrogatorio:* dolor, parestesias, hipoestésias
2. *Inspección de los pies:* piel reseca, fisuras, temperatura, callosidades, ulceraciones
3. *Sensibilidad:* a dolor y tacto con aguja y algodón
4. *Reflejos tendinosos:* aquileos y rotulianos
5. *Sensibilidad vibratoria:* con diapasón vibratorio sobre la articulación interfalángica del dedo gordo

Cuadro 20-8. Métodos objetivos de diagnóstico para polineuropatía diabética sensorimotora

Umbral de sensibilidad	
Vibratoria	Dolorosa
Térmica	Táctil
Velocidad de conducción nerviosa y electromiográfica	
Potenciales evocados	

Cuadro 20-9. Métodos diagnósticos más utilizados en la neuropatía diabética

<i>Método</i>	<i>Criterio diagnóstico</i>
Frecuencia cardíaca en reposo	> 100/min
Variación de RR con la respiración	RR mayor/R-R menor < 1.2
Variación de RR con maniobra de Valsalva	RR mayor/R-R menor < 1.2
Variación de RR al ponerse de pie	RR latido 30/R-R latido 15 > 1
Reflejo de inmersión facial	Disminución de la frecuencia cardíaca a los 10 s < 10%
Presión arterial al ponerse de pie	Disminución de PA > 30/15 mmHg (sístole/diástole) en los primeros 30 s

RR: intervalo entre dos latidos ventriculares en el electrocardiograma. Dos o más pruebas positivas se consideran diagnósticas.

Cuadro 20-10. Métodos diagnósticos más utilizados en la neuropatía esofagogastrintestinal

Manometría esofágica	Radiografías del tránsito intestinal
Estudio radiográfico en la deglución	Colon por enema
Radiografía simple de abdomen	Manometría colónica
Medición radioisotópica de vaciamiento gástrico	Electromiografía del esfínter anal

La vejiga neurogénica puede demostrarse con facilidad, pero la impotencia, además de valorar la innervación, requiere que se investiguen y descarten trastornos vasculares y psicógenos (cuadro 20-11).

TRATAMIENTO

Tiene dos aspectos: el sintomático y el "patógeno"; la intención de este último consiste en mejorar o al menos detener el daño nervioso.

Tratamiento sintomático

El dolor se trata mejor con carbamazepina. Con frecuencia deben añadirse tricíclicos que modulan la percepción del dolor, así como analgésicos (cuadro 20-12). En casos de dolor incoercible se ha utilizado neuroestimulación, aunque con resultados irregulares.

La carbamazepina es el fármaco más eficaz para Tratamiento sintomático

Tratamiento "patogénico"

La única forma terapéutica indiscutible es el control de la glucemia. Se ha demostrado que a largo plazo aquellos pacientes que están bien controlados (HbA1c ~7%) perma-

Cuadro 20-11. Métodos diagnósticos más utilizados en la neuropatía autonómica urogenital

<i>Vejiga neurogénica</i>
Medición de orina vesical posmicción (urografía excretoria, cistograma)
Medición de orina vesical posmicción (ultrasonografía)
Urodinamia
<i>Impotencia</i>
Potenciales evocados genitosensoriales
Electromiografía (pudendos)
Reflejo bulbocavernoso
Eyacuación retrógrada
Cuantificación del volumen eyaculado (eyacuación escasa)
Examen general de orina poscoito (espermatozoides en orina)

Cuadro 20-12. Terapéutica de la neuropatía diabética dolorosa

<i>Medicamento</i>	<i>Dosis</i>
Carbamazepina	200 a 400 mg c/8 h
Gabapentina	300 a 900 mg c/6 a 24 h
Amlriptilina	25 a 50 mg c/24 h
Imipramina	25 a 75 mg c/8 a 24 h
Perfenazina	2 a 8 mg c/8 a 24 h
Mexiletina	200 mg c/8 h
Difenilhidantoína	100 mg c/8 h
Analgésicos diversos	Según el analgésico
Capsaicina de aplicación local	Cada 8 a 24 h
Neuroestimulación	Continua

necen con velocidad de conducción nerviosa cercana a la normal durante mucho tiempo y no desarrollan neuropatía clínica, o ésta aparece muchos años después; en tanto que en los individuos con control menos eficaz (HbA_{1c} ~9%) la velocidad de conducción nerviosa se deteriora lentamente, y en una tercera parte de los casos aparece neuropatía en los primeros ocho años. El Diabetes Control and Complication Trial demostró sin lugar a dudas que el control estricto reduce en 60% el riesgo de presentar neuropatía diabética en cinco años. Además, las observaciones en los pacientes con curación de la diabetes mellitus tipo 1 por trasplante pancreático muestran mejoría clínica y electrológica de la neuropatía preexistente.

El trasplante pancreático no logra corregir la neuropatía en algunos pacientes

Sin embargo, ni siquiera el trasplante pancreático logra corregir la neuropatía en algunos sujetos, y el control estricto tampoco previene en todos los casos la aparición de neuropatía diabética. Por tal motivo se han efectuado ensayos clínicos con medicamentos que interfieren con los posibles mecanismos patogénicos implicados en la neuropatía diabética (cuadro 20-13). El que más se ha ensayado es el tolrestato, un inhibidor de la aldosa reductasa; se ha comprobado que a largo plazo mejora las parestesias, los parámetros electrofisiológicos y las alteraciones histológicas del nervio sural; además, tiene sólido apoyo experimental. Aun así, cuando se inicia el Tratamiento el daño neurológico por lo general es avanzado, y la respuesta es lenta y a menudo incompleta. Por su escasa utilidad clínica y efectos secundarios, se han retirado del uso clínico éste y otros inhibidores de la aldosa reductasa.

Las neuropatías focales sólo requieren Tratamiento sintomático, ya que suelen recuperarse espontáneamente. En la mayor parte de casos de neuropatía por atrapamiento se necesita liberación quirúrgica.

Cuadro 20-13. Tratamiento "patogénico" de la neuropatía diabética

<i>Tratamiento</i>	<i>Alteración que suprime</i>	<i>Datos que apoyan su uso</i>
Insulina	Hiperglucemia	Experimentales, clínicos, electrofisiológicos
Trasplante de páncreas	Hiperglucemia, hiperglucagonemia	Experimentales, clínicos, electrofisiológicos
Inhibidores de aldosa reductasa	Exceso de sorbitol intracelular	Experimentales, clínicos, electrofisiológicos e histopatológicos
Gangliósidos	Deficiencia de factores neurotróficos	Experimentales, clínicos, electrofisiológicos
Acido γ -linolénico	Desequilibrio de prostaglandinas	Clínicos, electrofisiológicos
Aminoguanidina	Glucosilación de proteínas	Experimentales
Vasodilatadores	Isquemia	Electrofisiológicos
mloinositol intracelular	Deficiencia de mloinositol	Experimentales (sólo preventivo)

LECTURAS RECOMENDADAS

- Frati AC, Ariza CR. Inhibidores de aldosa reductasa. Experiencia clínica en neuropatía diabética. Rev Méd IMSS 1994;32:223.
- Frati AC, Moreno FJ, Vargas R, Ariza CR, Alfaro A. Prevalencia de neuropatía en diabetes mellitus tipo II en México. Rev Méd IMSS 1994;32:327.
- Frati AC, Vargas R, Moreno FJ, Ariza CR, Alfaro A. Umbral de sensibilidad vibratoria en diabetes mellitus no dependiente de insulina. Rev Méd IMSS 1993;31:165.
- Zorrilla E, Frati AC, Lozano O, Villalpando S, Boulton AJM. Neuropatía diabética. Conceptos actuales sobre etiopatogénesis, diagnóstico y Tratamiento. Gac Méd Méx 1994; 130:18.

21 ■ Pie diabético

Alberto C. Frati Munari
C. Raúl Ariza Andraca

Las alteraciones de los pies en la diabetes son causa de la mayor parte de amputaciones no traumáticas en casi todo el mundo. Se acostumbra llamar *pie diabético* a la presencia de infección, úlceras y necrosis en los pies de pacientes con diabetes mellitus.

PATOGENIA

El pie diabético se debe a la combinación de neuropatía, isquemia (macroangiopatía y microangiopatía), infección sobreañadida y con frecuencia traumatismos que pueden iniciar la secuencia de ulceración, infección, gangrena y amputación.

La neuropatía sensitivomotora y autonómica al parecer es el factor *sine qua non* del pie diabético; a menudo el evento primario es el pie insensible por neuropatía. La situación más predictiva de amputación es la aterosclerosis ocluyente de los miembros inferiores (cuadro 21-1). Se ha demostrado microangiopatía en casos de pie diabético por disminución del flujo capilar en los dedos de los pies, pero se desconoce su función patogénica en este trastorno.

Neuropatía, isquemia, infección sobreañadida y traumatismos suelen ser la combinación para el pie diabético

FISIOPATOLOGIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La combinación de los diversos mecanismos patogénicos causa las alteraciones observadas en el pie diabético (cuadro 21-2). En los casos en que predomina la neuropatía, el pie se halla insensible, caliente y seco, con úlcera en la planta del pie; cuando domina

Cuadro 21-1. Factores predictivos de amputación de los pies en pacientes con diabetes mellitus

Control metabólico inadecuado (incremento de glucemia y de HbA _{1c})
Síntomas y signos de arteriopatía periférica preexistente
Signos de neuropatía periférica
Presión arterial sistólica aumentada
Síntomas de enfermedad coronaria
Larga duración de la diabetes
Relación elevada de colesterol total/colesterol-HDL

Fuente: Pyorala K. Amputations-risk factors analysis. 15th IDF Congress, 1994. Datos obtenidos de la observación de 1 044 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 durante ~ 7 años.

Cuadro 21-2. Fisiopatología y manifestaciones clínicas del pie diabético

<i>Alteración</i>	<i>Síntomas y signos</i>	<i>Consecuencias</i>
Neuropatía sensitiva	Disminución de sensibilidad	Traumatismos fáciles (incluyendo las uñas), artropatía neuropática
Motora	Debilidad de los músculos interóseos	Caída del arco plantar transverso, dedos en garra, pie cavo, apoyo anormal, úlcera plantar. Fisuras cutáneas, resorción ósea
Autonómica	Sudación escasa, pie caliente y seco, caída de vello	Fisuras cutáneas, resorción ósea
Macroangiopatía	Claudicación intermitente, pie frío, dolor que se alivia al colgar el pie, ausencia de pulsos pedios y tibiales posteriores, palidez al alzar el pie y rubor al bajarlo, llenado capilar lento (>3 s)	Isquemia, úlceras distales en los dedos o bordes de los pies. Gangrena seca
Microangiopatía	Zonas enrojecidas o cianóticas	Isquemia

la isquemia, el pie está doloroso, frío, pálido y húmedo, con llenado capilar lento y úlceras en la punta de los dedos o en el borde del pie. Esta información puede ser útil para orientar la terapéutica, pero por lo regular hay datos mixtos.

TERAPÉUTICA

La amputación puede evitarse mediante
Tratamiento temprano y oportuno

El Tratamiento temprano y oportuno puede evitar la amputación. Para ello es importante que el médico explore los pies en cada visita y busque evidencias de neuropatía, isquemia, fisuras cutáneas, infecciones, trastornos de la uñas y marcas de traumatismos.

Por otra parte, el paciente debe tener las precauciones que se indican en el cuadro 21-3 para evitar traumatismos e infecciones.

Cuadro 21-3. Cuidado de los pies en los diabéticos

Inspección: diaria, en busca de cortaduras, callosidades, abrasiones, enrojecimientos, trastornos ungueales y periungueales
Aseo: lavado regular con agua tibia y jabón suave; evitar el agua muy caliente, el remojo excesivo y las soluciones químicas fuertes; uso regular de cremas humectantes
Cuidado de las uñas: cortarlas en forma recta, paralela al borde del dedo, para evitar que se encajen, redondeando las aristas con limas; tratar la onicomicosis y las infecciones periungueales
Cuidados al caminar: evitar hacerlo descalzo, así como la exposición al frío y calor intensos, los calcetines y zapatos apretados, y los zapatos duros (atención al calzado nuevo) o con suela muy blanda

Cuadro 21-4. Clasificación de las lesiones del pie diabético

<i>Grado</i>	<i>Características</i>	<i>Observaciones y Tratamiento</i>
0	Neuropatía clínica y alteración musculoesquelética	Profilaxis, zapatos cómodos, de suela elástica gruesa y plantillas suaves
1	Úlcera superficial, clínicamente sin infección	Limpieza de la úlcera, reconocer el factor predisponente y evitarlo
2	Úlcera profunda con signos de infección	Cultivos, antibióticos, desbridamiento
3	Úlcera profunda, absceso, osteomielitis	Hospitalización, desbridamiento quirúrgico amplio con extirpación del hueso si fuera necesario; ¿intervención quirúrgica vascular?
4	Gangrena de todo el pie	Amputación alta

Se tratarán la neuropatía, la isquemia (vasodilatadores, pentoxifilina, antiagregantes plaquetarios e hipolipemiantes, según el caso), la dermatofitosis y la onicomicosis, así como las infecciones en fisuras, úlceras y periungueales. Las úlceras infectadas, que suelen ser polimicrobianas, requieren antibióticos intravenosos y con frecuencia desbridamiento quirúrgico. La hospitalización y el Tratamiento quirúrgico dependen de la gravedad de las lesiones (cuadro 21-4). Es importante la evaluación vascular cuidadosa, incluyendo Doppler o angiografía de grado 3 o mayor, ya que puede ayudar a decidir por cirugía vascular o amputación.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Jorneskog G, Brismar K, Fagrell B. Functional microangiopathy in diabetic foot. 15th IDF Congress 1994:66(abst).
- McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. *Diabetes Care* 1995; 18:216.
- Pyörälä K. Amputation-risk factor analysis. 15th IDF Congress 1994:65(abst).
- Ramlro M, Juárez-Ocaña R. Pie diabético. En: Ariza CR, Frati AC (ed). *Diabetes mellitus. Temas de Medicina Interna* 1993; 1:827.

22 ■ Diabetes y embarazo

Alberto C. Frati Muñari
C. Raúl Ariza Andraca

IMPORTANCIA Y DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Aunque las variaciones geográficas y étnicas influyen en la frecuencia de este padecimiento, se considera que -0.3% de las mujeres en edad reproductiva tienen diabetes mellitus; en 0.2 a 0.3% de los embarazos la mujer sabe que es diabética, y 2 a 12% de los embarazos cursan con diabetes *de novo* (diabetes gestacional). La prevalencia de esta última difiere si la diabetes se encuentra por síntomas o al azar, o si se investiga intencionalmente en todos los embarazos.

La importancia del tema radica en que la diabetes aumenta la morbimortalidad materna y fetal (cuadro 22-1), que estas últimas se pueden prevenir con control estricto de la glucemia durante el embarazo, y que la diabetes durante el embarazo es seguida de mayor incidencia de obesidad y diabetes tipo 2 en los hijos, con frecuencia más elevada que la esperada sólo por la herencia. En cambio, las madres con diabetes tipo 1 tienen menor frecuencia que la esperada de hijos con esa misma enfermedad.

La diabetes durante el embarazo tiene mayor incidencia de hijos obesos y con diabetes tipo 2 en comparación con las madres con diabetes tipo 1

Cuadro 22-1. Consecuencias de la diabetes mellitus durante la gestación

Madre	Producto
Toxemia	Muerte en el útero (cuatro veces más frecuente)
Infecciones urinarias	Macrosomía
Polihidramnios	Inmadurez
Aumento exagerado de peso	Insuficiencia respiratoria del recién nacido
	Hiperbilirrubinemia neonatal
	Traumatismo obstétrico
	Hipoglucemia neonatal
	Malformaciones congénitas
	Hipocalcemia
	Policitemia

Cuadro 22-2. Factores diabéticos durante la gestación

Mayor ingestión de alimentos	Aumento de lactógeno placentario
Disminución de la secreción de insulina (relativo a la ingestión)	Aumento de cortisol
Aumento de degradación de insulina	Aumento de estrógenos y progesterona
Aumento de glucagón	Resistencia periférica a la insulina

La mujer embarazada diabética puede tener diabetes tipo 1 o 2 (la relación entre ambas es de —3:1), o bien diabetes gestacional.

DIABETES GESTACIONAL

Esta categoría se aplica sólo a mujeres en quienes la intolerancia a la glucosa se descubre por primera vez durante el embarazo. No excluye a las pacientes con anomalía en la tolerancia a la glucosa o diabetes previa, pero desconocida. Es típica de la segunda mitad del embarazo, y tal vez sea una variante de la diabetes tipo 2.

Patogenia

Durante el embarazo ocurren diversos cambios que favorecen la hiperglucemia y la resistencia a la insulina (cuadro 22-2).

La causa de los trastornos en el feto al parecer no es única. De hecho, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia son las condicionantes principales de la macrosomía, pero aparentemente concurren muchas alteraciones metabólicas dependientes de la hiperglucemia (cuadro 22-3).

Diagnóstico

Algunos autores recomiendan investigación diagnóstica en todas las embarazadas, pero esto depende de los recursos diagnósticos de cada población; sin embargo, cuando menos debe efectuarse en quienes tienen factores de riesgo (cuadro 22-4). El National Diabetes Data Group (NDDG) de Estados Unidos recomienda como escrutinio la administración de 50 g de dextrosa a cualquier hora del día, y medir la glucosa en sangre una hora después; si ésta es > 140 mg/100 ml (7.8 mmol/L) se indica una prueba de tolerancia a la glucosa; en caso contrario se considera normal. Para la prueba de tolerancia, el NDDG utiliza una carga de 100 g de dextrosa en una prueba de tres horas. La Organización Mundial de la Salud y la Federación Internacional de Diabetes, en cambio, sugieren una prueba con 75 g de dextrosa y medición de la glucemia a las dos horas, como en cualquier mujer adulta sin embarazo; la prueba también se interpreta como si no hubiera gestación. La diferencia está en que tanto la categoría de alteración de tolerancia a la glucosa como la de diabetes mellitus se consideran como diabetes

Cuadro 22-3. Causas de trastornos fetales en la diabetes mellitus materna

Aumento de glucosa	Aumento de producción de matriz extracelular
Incremento de cuerpos cetónicos	Disminución de prostaglandinas (PGE ₂)
Aumento de insulina	Aumento de radicales libres
Suero de madre diabética (sustancias desconocidas)	Incremento de peroxidación de lípidos
Disminución de inositol celular	Aumento de factor de necrosis tumoral alfa
Reducción de fosoinositidos celulares	(TNF-alfa)

Cuadro 22-4. Factores de riesgo de diabetes mellitus gestacional

Diabetes mellitus en rama materna	Macrosomía previa
Obesidad	Polihidramnios previo
Edad > 30 años	Riesgo de producción posterior de diabetes mellitus
Glucosuria	Diabetes mellitus gestacional temprana
Glucemia al azar > 120 mg/100 ml (6.7 mmol/L)	{> 16 semanas}, requerimiento de insulina
Abortos previos	

gestacional. El método sugerido por la OMS y la Federación Internacional de Diabetes parece más sensible y específico que el recomendado por el National Diabetes Data Group.

El diagnóstico de diabetes gestacional no es definitivo. Una vez terminada la gestación, las pacientes deben reclasificarse, aun cuando hayan requerido insulina para su control. Posteriormente, si la tolerancia a la glucosa fuera normal estaría en la categoría de anomalía previa de tolerancia a la glucosa; en caso contrario quedaría como alteración de la tolerancia a la glucosa o como diabetes mellitus. Alrededor de 60% de las pacientes con diabetes gestacional desarrollan diabetes tipo 2 después de varios años.

El diagnóstico de diabetes gestacional no es definitivo y las pacientes deberán ser reclasificadas

Tratamiento

El objetivo terapéutico consiste en obtener glucemia en ayunas < 100 mg/100 ml y posprandial < 140 mg/100 ml. Se debe insistir en una dieta adecuada (~ 30 kcal/kg de peso), completa y balanceada, y hacer lo posible por evitar un aumento excesivo de peso (objetivo: <9 kg de aumento en toda la gestación). Si la dieta es insuficiente para conseguirlo, debe utilizarse insulina. No se recomiendan los hipoglucemiantes orales, pues con ellos no se logra un control estricto ni se reducen las complicaciones.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Pettitt DJ, Bennet PH, Hanson RI, Narayan KMV, Knowler WC. Comparison of World Health Organization and National Diabetes Data Group procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care* 1994;17:1264.
- Tamas G, Kerényi Z. Screening for gestational diabetes: epidemiological questions, problems, debate on methodologies and WHO/IDF recommendations. *IDF Bulletin* 1995;40:14.
- Zarate A. Diabetes y embarazo. En: Ariza CR, Frati AC (ed). *Diabetes mellitus. Temas de Medicina Interna* 1993; 1:943.

Sección III

Enfermedades de las glándulas endocrinas

Directores de área:

Miguel Ángel Arreóla Pereyra

Oscar Salta Kamino[†]



23. INSUFICIENCIA DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS <i>Oscar Saita Kaminoi +</i>	36. NEOPLASIAS SUPRARRENALES <i>Raúl López Ledezma</i>
24. ACROMEGALIA <i>Salvador Ibarra Montañez</i>	37. HIPOGONADISMO <i>Francisco tanderos González</i>
25. HIPERPROLACTINEMIA <i>José Vicente Rosas Barrientes</i>	38. PUBERTAD PRECOZ <i>Amalia G Mota Hernández</i>
26. SÍNDROMES POLIURICOS <i>Yolanda Téllez Patino</i>	39. GINECOMASTIA <i>Miguel Ángel Arreóla Pereyra</i>
27. TUMORES DE LA HIPÓFISIS <i>Germán Cerón Angeles</i>	40. SÍNDROMES DE SECRECIÓN HORMONAL ECTOPICA <i>Salvador Ibarra Montañez</i>
28. CRECIMIENTO TIROIDEO <i>David I. Santiago Antonio</i>	41. SÍNDROMES ENDOCRINOS MÚLTIPLES <i>David I. Santiago Antonio</i>
29. NODULO TIROIDEO SOLITARIO <i>Arturo Serrano López</i>	42. SÍNDROME DE TALLA BAJA <i>Francisco Moreno Rodríguez</i>
30. TIROIDITIS <i>Oscar Saita Kaminoi</i>	<i>Antonio Cruz Estrada</i>
31. HIPERTIROIDISMO <i>José Hernández Rivera</i>	43. OSTEOPOROSIS <i>Oscar Saita Kaminoi</i>
32. HIPOTIROIDISMO <i>Fernando Suárez Sánchez</i>	44. HIPERALDOSTERONISMO <i>Alberto Trejo González</i>
33. NEOPLASIAS TIROIDEAS <i>Miguel Ángel Arreóla Pereyra</i>	45. HIPERPARATIROIDISMO <i>Federico Díaz Avila</i>
34. INSUFICIENCIA SUPRARRENAL <i>Francisco Iriarte Cabrera</i>	46. INTERACCIONES DE LOS SISTEMAS NERVIOSO, ENDOCRINO E INMU- NITARIO <i>Oscar Saita Kaminoi</i>
35. Hiper cortisolismo <i>Salvador Ibarra Montañez</i>	

23 ■ Insuficiencia del eje hipotálamo-hipófisis

Oscar Saita Kamlnof

SISTEMA ENDOCRINO

Las funciones del organismo humano se encuentran reguladas principalmente por los sistemas nervioso y endocrino (algunas están controladas por ambos), los cuales están íntimamente relacionados con los de autorregulación y con los demás sistemas del organismo.

El sistema endocrino regula de manera primordial las reacciones químicas celulares, el transporte de sustancias a través de las membranas celulares y otros componentes del metabolismo celular. Ejerce su acción mediante la producción de hormonas que interactúan con receptores de las membranas celulares (como las catecolaminas y las hormonas polipeptídicas) o dentro de las células (como las hormonas tiroideas y los esteroides). Los padecimientos endocrinos se reflejan por exceso o deficiencia de los efectos hormonales.

EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS

Introducción

La glándula hipófisis o pituitaria mide menos de 1 cm de diámetro y pesa entre 0.1 y 1.0 g; se localiza en la base del cráneo, en una pequeña cavidad llamada silla turca; y está conectada al hipotálamo por medio del tallo hipofisario. Funcionalmente se divide en hipófisis anterior o adenohipófisis y en hipófisis posterior o neurohipófisis. Las hormonas secretadas por ambas se listan en el cuadro 23-1. Las secreciones de la hipófisis anterior son reguladas por el hipotálamo mediante hormonas liberadoras y hormonas inhibitorias (cuadro 23-2).

En el hipotálamo se reciben señales de casi todas las fuentes del sistema nervioso; es el centro colector de la información relacionada con el bienestar del organismo y controla la secreción hipofisaria. Las hormonas de la hipófisis posterior llegan del hipotálamo a través de los fascículos nerviosos y secretan la hormona antidiurética (ADH) que se origina en los núcleos supraópticos, así como la oxitocina producida en los núcleos paraventriculares.

Las hormonas de la hipófisis posterior provienen del hipotálamo y secretan la hormona antidiurética originada en los núcleos supraópticos, así como la oxitocina producida en los núcleos paraventriculares

Cuadro 23-1. Hormonas secretadas por la hipófisis

1. Hipófisis anterior	2. Hipófisis posterior
a. Hormona del crecimiento (CH)	a. Hormona antidiurética (ADH)
b. Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)	b. Arginina vasopresina (AVP)
c. Hormona estimulante del tiroides (TSH)	c. Oxitocina
d. Prolactina	
e. Hormona estimulante del folículo o foliculoestimulante (FSH)	
f. -Hormona luteinizante (LH)	

Cuadro 23-2. Hormonas hipotalámicas

1. Hormona liberadora de la hormona estimulante del tiroides (TRH)
2. Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
3. Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)
4. Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)
5. Factor u hormona inhibidora de la prolactina (PIF)
6. Factor u hormona liberadora de la prolactina (PRF)

INSUFICIENCIA DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS

Este problema puede manifestarse por dos padecimientos: hipopituitarismo y diabetes insípida.

Hipopituitarismo

Introducción

El paciente con hipopituitarismo puede presentar datos clínicos de una o varias deficiencias hormonales.

Etiología

Puede deberse a apoplejía, masas que ocupan espacio (adenomas, tumores cerebrales, aneurismas, metástasis cancerosas, granulomas, granulomatosis de células de Langerhans y abscesos), traumatismo, radiación, intervención quirúrgica, encefalitis, hemocromatosis y accidente cerebrovascular; o bien a causas raras como hipofisitis y necrosis hipofisaria posparto (síndrome de Sheehan). También puede ser idiopático o congénito.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de hipopituitarismo dependen de que la deficiencia sea congénita o adquirida

Estas son variables y están vinculadas a la deficiencia parcial o completa de las hormonas específicas. Los síntomas y signos dependen de que la deficiencia de hormonas gonadotrópicas sea congénita o adquirida:

- En la *deficiencia congénita* no hay pubertad, la mujer padece infertilidad y amenorrea, y en el varón se observa deficiencia en la erección. En la adquirida ocurre pérdida de vello axilar, púbico y corporal, con disminución de la barba en el varón.
- En la *deficiencia de hormona estimulante del tiroides* (TSH) se observan datos de hipotiroidismo, como debilidad, fatiga, intolerancia al frío, cambios de la piel, bradicardia y otros.
- En la *deficiencia de hormona adrenocorticotrópica* (ACTH) hay deficiencia de la secreción de cortisol manifestada por debilidad, fatiga, pérdida de peso, hiponatremia e hipotensión, que nunca llegan a ser tan graves como en la enfermedad de Addison.
- La *deficiencia de hormona del crecimiento* (GH) provoca talla baja en niños, y astenia y obesidad en adultos.
- En el *panhipopituitarismo*, que es la deficiencia de todas las hormonas de la hipófisis anterior, se presentan los datos ya mencionados, pero se agrega piel fina, pálida y seca, con arrugas finas en la cara y semblante indiferente.

El panhipopituitarismo es la deficiencia de todas las hormonas de la adenohipófisis con manifestaciones de piel fina, pálida y seca

Auxiliares de diagnóstico

Los valores de tiroxina (T_4) son bajos y no hay elevación de TSH. Las cifras de ACTH pueden ser normales o bajas. Los esteroides sexuales se encuentran en niveles inferiores.

res, igual que las gonadotropinas. La glucemia en ayunas está disminuida, existe hiponatremia, y en caso de deficiencia de aldosterona se observa hiperpotasemia.

Cuando se encuentran valores menores de las hormonas de las glándulas blanco y cifras bajas de hormonas trópicas, casi se puede asegurar que hay un padecimiento de hipofisis o de hipotálamo.

La prueba más útil para el estudio de la hipofisis es la resonancia magnética nuclear, ya que puede mostrar lesiones paraselares.

Diagnóstico diferencial

Debe descartarse anorexia nerviosa.

Tratamiento

Los tumores deben extirparse por vía transesfenoidal, radiación o ambos. Casi nunca se requiere craneotomía. Debe efectuarse sustitución endocrina antes de los Tratamientos anteriores, durante éstos y después de los mismos. La terapéutica de sustitución se establece según la deficiencia presente.

CORTICOSTEROIDES. Prednisona en dosis de 5 a 7.5 mg/día, o dexametasona en dosis de 0.25 mg/día. En caso de estrés o traumatismo deben duplicarse o triplicarse las dosis de estos esteroides o sus equivalentes. Los mineralocorticoides rara vez son necesarios.

TIROIDES. Levotiroxina en dosis de 0.1 a 0.2 mg/día, sólo en caso de terapéutica con corticosteroides.

HORMONAS SEXUALES. Los andrógenos se sustituyen con enantato de testosterona en dosis de 300 mg, aplicadas cada tres semanas por vía intramuscular. La administración de estrógenos debe iniciarse a los 12 o 13 años con dosis bajas de estrógenos conjugados (0.3 mg) o etinilestradiol (5 mg), los días 1 y 25 de cada mes; la dosis se incrementa gradualmente en el curso de dos años a estrógenos conjugados (0.625 a 1.25 mg) o etinilestradiol (10 a 20 mg). Para inducir la menstruación debe aplicarse acetato de medroxiprogesterona (5 mg) los días 16 y 25 de cada mes; para fertilidad en varones se aplica gonadotropina coriónica en dosis de 2 000 a 5 000 unidades intramusculares tres veces a la semana; para fertilidad en mujeres se utiliza clomifeno en dosis de 50 mg diarios durante cinco días, cada dos meses.

HORMONA DEL CRECIMIENTO. Se debe administrar hormona sintética humana en dosis de 0.02 a 0.04 mg/kg hasta que haya fusión de las epífisis. No se administra en adultos por su alto costo.

Complicaciones

Puede haber fiebre elevada, choque, coma y muerte; esta última refleja la incapacidad del organismo ante el estrés del padecimiento. También ocurre hemorragia del tumor, que causa pérdida de la visión, cefalea y deficiencia hipofisaria aguda, por lo que se requiere descompresión selar urgente.

Pérdida de la visión, cefalea y deficiencia hipofisaria aguda son complicaciones de la hemorragia del tumor que requieren descompresión selar urgente

Pronóstico

Depende de la causa primaria. El hipopituitarismo por lo general es permanente, pero con Tratamiento y vigilancia adecuados el pronóstico es bueno.

LECTURAS RECOMENDADAS

Blackwell R. Hyperprolactinemia. Evaluation and management. Endocrinol Metab Clin North Am 1992;21:105.

- Faglia G. Pituitary tumors. Diagnosis and treatment. Acta Endocrinol 1993;129(suppl):1.
- Klibanski A, Zervas N. Diagnosis and management of hormone secreting pituitary adenomas. N Engl J Med 1991;324(12):822.
- Larrea F, Méndez I, Cariño C, Díaz L. Conceptos actuales sobre fisiopatología de la prolactina. Vanantes moleculares y mecanismos de acción. Rev Invest Clin 1993;45:375.
- Robertson GL. Physiology of ADH secretion. Kidney Int 1987;32:S20.

24 ■ Acromegalia

Salvador Ibarra Montañez

DEFINICIÓN

En 1898, Hutchinson reconoció por primera vez la acromegalia y la relacionó con tumores de la hipófisis

La acromegalia puede definirse como hipersecreción de hormona del crecimiento (GH; *growth hormone*) durante la edad adulta; sin embargo, también ocurre en la infancia y genera gigantismo. Esta anomalía fue descubierta en 1898 por Hutchinson, quien la relacionó con tumores de la hipófisis.

ETIOLOGÍA

La sobreproducción de factor liberador hipotalámico tiene relación con el desarrollo de tumores hipofisarios

Se ha considerado que la acromegalia es un trastorno hipotálamo-hipofisario de regulación de la hormona del crecimiento, aunque los valores elevados puedan suprimir el factor liberador hipotalámico. También se ha postulado que la deficiencia del factor inhibidor de la hormona del crecimiento (GHIF; *growth hormone inhibiting factor*) puede causar esta enfermedad, ya que la secreción de GH no es autónoma y responde a estímulos mediados por el hipotálamo, como carga de glucosa, hipoglucemia inducida por insulina y aplicación intravenosa de arginina. El desarrollo de tumores hipofisarios se ha relacionado con sobreproducción de un factor liberador hipotalámico, lo cual se ha demostrado en el plasma de algunos pacientes. Sin embargo, los sujetos acromegálicos sometidos a hipofisectomía ya no presentan valores altos de hormona del crecimiento; esto indica que en muchos casos la hipersecreción se debe a un tumor, y que en un pequeño porcentaje de pacientes la GH puede seguir siendo la causa de acromegalia. Se ha informado que 20% de los enfermos acromegálicos presentan un tumor de características eosinofílicas, y en el resto se observan tumores cromóforos o de células gamma.

ETIOPATOGENIA

La mortalidad inherente a la acromegalia se caracteriza por alta prevalencia de complicaciones cardiovasculares

La acromegalia se caracteriza por alta prevalencia de complicaciones cardiovasculares que provocan la mortalidad relacionada con esta enfermedad. La alteración más común es la cardiomegalia, por lo general asintomática; sin embargo, en ocasiones se vincula con otras complicaciones cardiovasculares, como hipertensión arterial (observada en 33% de los pacientes), enfermedad coronaria, arritmias ventriculares e insuficiencia cardíaca congestiva, la más frecuente aunque en la actualidad más fácil de controlar con los Tratamientos recientes. No hay consenso en cuanto a la enfermedad coronaria; en series de necropsias se ha informado de vasos coronarios normales o dilatados, pero también se ha descrito engrosamiento de la pared de los vasos intramurales hasta en 22% de los casos, con posibilidad de isquemia miocárdica crónica. La hipertrofia miocárdica es secundaria, igual que la fibrosis intersticial extensa con infiltración mononuclear; a veces se observan áreas de necrosis que semejan miocarditis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Actualmente se reconoce que la hipersecreción de GH puede preceder por varios años al ensanchamiento de la silla turca y a su diagnóstico. No se menciona diferencia en la distribución por sexo. La edad promedio en que se presenta este padecimiento es entre el cuarto y el quinto decenios de vida; la supervivencia es menor en pacientes cuyo diagnóstico se hace a mayor edad y que registran valores de GH, hipertensión arterial o cardiopatía. La supervivencia en la acromegalia por lo general es 10 años menor que la del resto de la población; por tanto, es posible considerar esta enfermedad como crónica y debilitante, y relacionar la morbilidad con los cambios generados por exceso de hormona del crecimiento.

Las manifestaciones clásicas de acromegalia ocasionadas por un tumor hipofisario son producidas por expansión del tumor, deficiencia de otras hormonas hipofisarias e hipersecreción de hormona del crecimiento.

Los adenomas son los tumores hipofisarios más comunes y comprenden entre 6 y 18% de los tumores del sistema nervioso central; pueden causar invasión local y producir o no producir hormona. La frecuencia de estos tumores ha variado y suelen reconocerse por mediciones hormonales, no por síntomas. Las neoplasias de crecimiento lento tal vez no ocasionen síntomas durante la vida; las de crecimiento rápido provocan agrandamiento de la silla turca, por lo que la producción de hormonas es incidental; en cambio, las de crecimiento lento, que son funcionales, permiten que se desarrolle la enfermedad.

Mediante radioinmunoanálisis se ha descubierto que entre 70 y 80% de los adenomas son funcionales y que la mayor parte secretan prolactina. La manifestación clínica que sugiere tumor es cefalea de intensidad variable con localización frontal, temporal o retroorbitaria; es de tipo compresivo, no se acompaña de otras molestias y por lo general se calma con analgésicos. Una vez que el tumor se vuelve supraselar puede comprimir el quiasma o el nervio óptico y producir la clásica hemianopsia bitemporal o cuadrantopsia; si el tumor progresa suele causar ceguera por atrofia óptica. El papiledeema es poco frecuente. Si el tumor va más allá de la silla turca puede ocasionar fluctuaciones de la temperatura e hiperfagia, así como alteraciones en el patrón del sueño y de tipo emocional por afección hipotalálmica. Puede ocurrir hidrocefalia por compresión del tercer ventrículo y afectar a los pares craneales III, IV y VI, con la consiguiente oftalmoplejía. Si el crecimiento es hacia abajo invade el seno esfenoidal y ocasiona rinorrea de líquido cefalorraquídeo por una fistula.

Se observan deficiencias endocrinas debido a destrucción del tejido hipofisario, interferencia del riego glandular o compresión del tumor. Por ello se describen datos de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, amenorrea o irregularidades menstruales, disminución de la libido o impotencia sexual. También se vincula con bocio o tiromegalia. En caso de tumores mixtos ocurre galactorrea.

La hipersecreción de hormona del crecimiento causa las manifestaciones clínicas características de la acromegalia; es decir, edema e hipertrofia de los tejidos en cara y extremidades, manos y pies, lo cual obliga a usar anillos, guantes o calzado más grande; la piel se torna grasosa y gruesa, lo que resalta los pliegues cutáneos. Puede haber hirsutismo o cambio en la coloración de la piel; se describe el molusco fibroso y se relaciona con *acantosis nigricans*. En pacientes acromegálicos activos se nota aumento de la sudación. Los cambios en el cráneo se desarrollan lentamente. Hay engrosamiento de la capa cortical, y el crecimiento de huesos y tejidos de la cara resalta la región frontal, malar y nasal; hay agrandamiento de senos paranasales y engrosamiento de cuerdas vocales, lo que hace que la voz se vuelva más ronca. Ocurre artropatía hipertrofica por engrosamiento y degeneración de cartílagos; se hipertrofian los ligamentos, proliferan los osteófitos y causan síntomas que van desde artralgia moderada hasta artritis deformante e incapacitante. Se nota agrandamiento de la mandíbula y separación de los dientes. Es común la neuropatía periférica por atrapamiento del nervio debido a crecimiento de ligamentos y a la formación de tejido fibroso; el nervio más afectado es el mediano, lo cual da lugar al síndrome del túnel del carpo. La afección de los nervios espinales y la cauda equina es menos común, y hay desmielinización de nervios periféricos con alteraciones en la sensibilidad, disestesias y debilidad muscular proximal con cambios tróficos. Se observa crecimiento de glándulas salivales, hígado, bazo, riñones,

La supervivencia en la acromegalia por lo general es 10 años menor que la del resto de la población

El radioinmunoanálisis ha demostrado que entre 70 y 80% de los adenomas son funcionales y que la mayor parte secretan prolactina

El quiasma o el nervio óptico puede ser comprimido si el tumor se vuelve supraselar, lo cual ocasiona hemianopsia bitemporal o cuadrantopsia

En 25% de los pacientes la GH es diabética, por lo que suelen requerir altas dosis de insulina

corazón y tiroides, así como hiperplasia paratiroidea, formación de tumor a nivel pancreático y tumor carcinóide.

Menos de 33% de los pacientes son obesos. La alteración se reconoce ampliamente en el metabolismo de los carbohidratos. La GH es diabética y esta alteración ocurre hasta en 25% de los pacientes, que en ocasiones requieren altas dosis de insulina por presentar resistencia a la misma, con gran tendencia a sufrir acidosis metabólica. El exceso de GH inhibe la utilización de glucosa y es probable que por aumento de la gluconeogénesis pueda haber hipersecreción de insulina, lo cual disminuye la reserva pancreática y causa diabetes.

En un pequeño porcentaje de enfermos se han encontrado hipercalciuria y nefrolitiasis, que se relacionan con hiperplasia de glándulas paratiroides y que se han descrito en los síndromes de adenomatosis endocrina múltiple. La tiromegalia o bocio nodular ocurre hasta en 25% de los casos. También se han observado tasas altas de cortisol, sin que exista alteración en las variaciones diurnas. Hay respuesta exagerada a la secreción de andrógenos suprarrenales, lo que explica el hirsutismo. La galactorrea se vincula con hipersecreción de prolactina.

DIAGNOSTICO

La historia clínica y el aspecto físico en la acromegalia establecen el diagnóstico con relativa facilidad; sin embargo, en algunos pacientes es necesario realizar algunos estudios de laboratorio.

El valor inicial de GH es una pauta a seguir. Los datos sobre valores de hormona mayores que 10 ng/ml no son necesariamente patognomónicos de tumor, por lo que es obligatorio realizar estudios seriados en condiciones basales. La secreción de GH en sujetos normales se suprime a valores por debajo de 5 ng/ml, y hasta cifras no detectables en un lapso de 60 a 90 min después de la administración de glucosa por vía oral. Casi ningún paciente acromegálico muestra esta supresión, e incluso en algunos se observa incremento de los valores de GH. En pacientes con supresión dudosa se puede utilizar la prueba del factor liberador de hormona liberadora de tirotrina (TRH-RF; *thyrotropin-releasing hormone-releasing factor*), que si bien tiene muy poco efecto sobre la GH en sujetos normales, en pacientes acromegálicos puede ocasionar incremento transitorio mayor de 50% del valor normal en término de 15 a 30 min después de la aplicación de 500 mg endovenosos de TRH. Como complemento de esta prueba dinámica deben hacerse dos o tres mediciones al azar de GH para obtener un valor previo al Tratamiento. También deben medirse los valores de prolactina, ya que en 40% de los acromegálicos puede haber adenoma hipofisario mixto.

Además de los estudios realizados para determinación hormonal se requiere análisis anatómico. Se debe efectuar radiografía lateral de cráneo centrada en la silla turca, en la cual se buscarán alteraciones como levantamiento de las apófisis clinoides, erosiones en el piso y agrandamiento. También se efectuará tomografía axial computada (TAC)* simple y contrastada de la silla turca en busca de tumoraciones. Será de gran ayuda la resonancia magnética, que puede practicarse como seguimiento de cirugía transesfenoidal, radioterapia o ambas.

Tratamiento

La extirpación quirúrgica del tumor es el Tratamiento definitivo y suele preferirse porque cura hasta 50% de los pacientes, con la ventaja de que los valores de GH disminuyen rápidamente. El antecedente clínico de compresión quiasmática es la indicación más clara para este procedimiento.

La radioterapia también brinda un porcentaje similar de curaciones. Sin embargo, los valores séricos de GH descienden lentamente y pueden transcurrir dos a 10 años

* En el medio hospitalario en general, la tomografía axial se conoce como computada; sin embargo, en ocasiones se menciona como tomografía axial por computadora, y en las publicaciones suele escribirse como tomografía axial computadorizada. Aquí se usará el primer término en toda la obra. (N. del E.)

La tomografía axial computada (TAC) de la silla turca, así como la resonancia magnética son auxiliares diagnósticos en la acromegalia

antes que alcancen la normalidad; además, existe el riesgo de hipopituitarismo hasta en 50% de los casos.

Los pacientes que no se curan con la ablación de la glándula pueden tratarse médicamente. El único fármaco que suele bajar los valores séricos de GH es la bromocriptina, un derivado ergotamínico dopaminérgico que disminuye la GH en 10 a 40% de los casos cuando se administra en dosis de 15 a 30 mg diarios. La respuesta es de mejoría clínica a pesar de los cambios en las concentraciones de GH, y no se ha comprobado regresión del tumor como en los prolactinomas. Los efectos indeseables son menores si se administra en dosis divididas con los alimentos, y para lograr los valores deseados éstas se incrementan con intervalos de tres a cuatro días.

Recientemente se comenzó a utilizar un fármaco más eficaz. Se trata de un análogo sintético del factor inhibidor de hormona del crecimiento, el octreótido, que suprime la GH en casi todos los pacientes y se puede administrar varias veces al día por vía subcutánea. Se ha informado regresión de los tumores eosinófilos. Los efectos secundarios más importantes de esta sustancia son intolerancia a la glucosa, ya que inhibe la secreción de insulina; litiasis vesicular, porque causa hipomotilidad de ese órgano, y esteatorrea, que inhibe la secreción pancreática. También se ha considerado útil como coadyuvante en la intervención quirúrgica de la hipófisis, y es benéfica en los pacientes que reciben radioterapia, ya que disminuye con mayor rapidez la secreción de hormona del crecimiento.

En la actualidad se está utilizando otro análogo de la somatostatina, el lantreótido, que es de depósito y liberación lenta con aplicaciones cada 10 a 14 días por vía intramuscular. Se han observado menos efectos secundarios a nivel digestivo y disminución de volumen del tumor hipofisario. También se ha descrito la somatulina, que es de larga acción pero aún está en estudio.

Hasta ahora se está tratando de encontrar otro agonista D-2 de dopamina, no derivado de la ergotamina, para inducir la disminución de GH en pacientes acromegálicos.

La bromocriptina es el medicamento de elección que suele disminuir los valores séricos de hormona del crecimiento

El lantreótido, análogo de la somatostatina, es un fármaco de uso reciente de depósito y liberación lenta

LECTURAS RECOMENDADAS

- Carón P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P. Three year follow-up of acromegalic patients treated with IM slow-release lantreotide. *J Of Clin Endoc Metab* 1997;82(1):18.
- Erlinger S, Chanson P. Effects of octreotide on biliary lipid composition and occurrence of cholesterol crystals in patients with acromegaly. *Dig Dis Sci* 1994;39(11):2384.
- Ezzat S, Forster MJ. Acromegaly. Clinical and Biochemical features in 500 patients. *Medicine Baltimore* 1994;73(5):233.
- Jaffe CA, Barkan AL. Acromegaly. Recognition and treatment. *Drugs* 1994;47:425.
- Johnson MR, Chowdrey HS. Pharmacokinetics and efficacy of the long acting somatostatin analogue somatulina in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 1995;130(3):229.
- Nyquist P, Laws ER. Novel features of tumors that secrete both growth hormone and prolactin in acromegaly. *Neurosurgery* 1994;35(2):179.
- Sacca L, Cittadini A. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev* 1994;15:555.
- Svoboda T, Kotzman H. The non ergot D2 dopamine agonist CV 205-502 decreases growth hormone concentrations in acromegalic patients. *Endocr Res* 1994;20(1):59.

25 ■ Hiperprolactinemia

José Vicente Rosas Barrientos

INTRODUCCIÓN

La prolactina es una hormona de cadena sencilla de 199 aminoácidos con peso molecular de 23 500 daltones producida por la adenohipófisis; a su secreción aumentada, cuyas manifestaciones clínicas son variadas, se le ha denominado hiperprolactinemia.

FISIOLOGÍA DE LA PROLACTINA

La secreción de prolactina es inhibida por la presencia de la hormona inhibidora de prolactina secretada por el hipotálamo

La síntesis de la prolactina es regulada por un gen que se localiza en el cromosoma 6, el cual está constituido por 914 pares de bases y regulado por los promotores de DNA localizados en su región 5.

La secreción de prolactina en condiciones normales es inhibida por la presencia de la hormona inhibidora de prolactina secretada por el hipotálamo. Durante la lactancia se incrementa la secreción de prolactina por la formación de un factor liberador de la misma que tal vez sea la dopamina.

También se ha descrito que la prolactina por sí misma puede modificar la actividad dopaminérgica del hipotálamo, por lo que se sugiere la existencia de un mecanismo de autorregulación de dicha hormona.

Otras hormonas que estimulan la secreción de prolactina son las siguientes:

- Neurohormona liberadora de tirotrona.
- Colecistocinina.
- Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*).
- Neurotensina.

La prolactina es secretada a manera de pulsos, con un promedio de 14 pulsos en 24 horas, lo cual se debe a interrupciones temporales del tono dopaminérgico. En la actualidad se sabe que la prolactina actúa como inmunomodulador en órganos linfoides (linfocitos T, linfocitos B, monocitos, células NK [*natural-killer*, asesinas naturales] y neutrófilos). Se ha descrito la presencia de receptores para la prolactina, e incluso que estos órganos son capaces de secretarla. Además, se supone que las alteraciones de la prolactina pueden explicar parcialmente las enfermedades autoinmunitarias.

ETIOLOGÍA

Hay diversas entidades nosológicas que producen hiperprolactinemia. Entre las más comunes se encuentran alteraciones dopaminérgicas del sistema nervioso central, prolactinomas, hipotiroidismo "compensado" y medicamentos; de todas ellas, los prolactinomas son los más frecuentes.

Se han sugerido los siguientes mecanismos para el desarrollo de prolactinomas: infección por retrovirus, factores del crecimiento, prostaglandinas y ciertos lípidos

Se desconoce la etiopatología del desarrollo de los prolactinomas, pero se han sugerido los siguientes mecanismos: infección por retrovirus, factores del crecimiento, prostaglandinas y ciertos lípidos. Su clasificación más frecuente los divide en dos tipos, de acuerdo con su diámetro en la tomografía axial computada: microadenomas, con diámetro menor de 10 mm, y macroadenomas, con diámetro mayor que esa medida.

Respecto del hipotiroidismo, su variante primaria es la que provoca 40% de incremento de la prolactina. Entre los medicamentos que causan hiperprolactinemia están:

- *Agentes psicotrópicos*: fenotiazinas, butirofenonas (bloqueadores de receptores dopaminérgicos) y metoclopramida.
- *Antihipertensores*: alfa-metildopa, reserpina, verapamil y enalapril.

Otras causas de hiperprolactinemia son:

- *Insuficiencia renal crónica*, que condiciona hiperprolactinemia en 73 a 91 % de las mujeres, y en 25 a 57% de los varones.
- *Cirrosis hepática*, que incrementa los niveles de prolactina en 5 a 20% de los individuos que la padecen.
- *Insuficiencia suprarrenal*, porque al no existir producción de glucocorticoides se pierde su efecto supresor para el gen de transcripción de la prolactina.
- Las lesiones de vértebras cervicales y de la pared torácica también condicionan hiperprolactinemia, para lo cual se ha propuesto un mecanismo neurógeno.
- *Secreción ectópica de prolactina*, descrita en la sección de carcinoma de células renales, gonadoblastomas y tejido "ectópico" hipofisario.
- Enfermedades hipotálamo-hipofisarias, como neoplasias infiltrativas, silla turca vacía e hipofisitis linfocítica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La principal manifestación de hiperprolactinemia en la mujer es el síndrome de amenorrea-galactorrea, que condiciona además infertilidad. Treinta por ciento de las pacientes con este síndrome tendrán tumor hipofisario. Por otra parte, si se manifiestan alteraciones de la función ovárica deberá sospecharse hiperprolactinemia en 20% de los casos, y de éstos, 30% también presentarán tumoración hipofisaria.

La hiperprolactinemia en el varón se manifiesta generalmente como pérdida de la libido, impotencia, infertilidad, galactorrea (rara) y ginecomastia. Sin embargo, si manifiesta hipogonadismo clínico y químico, el problema se ubica en la secreción de hormona hipotálamica liberadora de gonadotropinas.

El síndrome de amenorrea-galactorrea es la principal manifestación de hiperprolactinemia en la mujer

La hiperprolactinemia en el varón se manifiesta como pérdida de la libido, impotencia, infertilidad, galactorrea y ginecomastia

DIAGNOSTICO

Se sugiere llevar a cabo el siguiente método diagnóstico:

- Medición sérica de la prolactina y de sus isotipos por la mañana, por la tarde y una hora después de tomar alimentos.
- Descartar otras endocrinopatías, por lo que se recomiendan determinaciones séricas de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimulante del tiroides (TSH), tiroxina (T_4) y hormona del crecimiento.
- Descartar la ingesta de medicamentos que condicionen hiperprolactinemia.
- Descartar la presencia de síndrome depresivo.
- Se deben solicitar los siguientes estudios de gabinete:
 - a. Placas simples de cráneo.
 - b. Tomografía axial computada de alta resolución o resonancia magnética.

En cuanto a los niveles séricos de prolactina, se ha mencionado la siguiente correlación:

- Valores de 50 ng/ml o menores: 25% de probabilidad de tumor hipofisario.
- Valores de 100 ng/ml: 50% de probabilidad de tumor hipofisario.
- Valores por arriba de 200 ng/ml: casi en su totalidad presentan prolactinoma.

En varones mayores de 50 años con disfunción eréctil se justifica el diagnóstico por escrutinio de hiperprolactinemia si además manifiestan bajo deseo sexual, ginecomastia o niveles de testosterona menores de 4 ng/mlilitro.

La presencia de hiperprolactinemia en la mujer posmenopáusica se debe, en general, a no haber realizado el diagnóstico en etapas tempranas, por lo que no resultaría extraña la presencia de macroadenomas.

Tratamiento

Si el diagnóstico final es la presencia de tumoración hipofisaria se sugieren Tratamientos distintos para microadenoma y macroadenoma, como sigue:

- *microadenoma*. La primera elección debe ser bromocriptina, pues disminuye los niveles de prolactina en 80 a 90% de los casos. El Tratamiento quirúrgico a largo plazo sólo normaliza los niveles de prolactina en 53% de los pacientes.
- *Macroadenoma*. Se debe iniciar con Tratamiento médico, pues hay informes de que el tamaño del tumor reduce a la mitad en 40% de los individuos. Si ocurre invasión o compresión de estructuras vecinas se debe valorar el Tratamiento quirúrgico, sin olvidar que sólo en 18.6% de los casos se normalizarán los niveles de prolactina, por lo que podrá indicarse Tratamiento médico posterior.

En pacientes con microadenoma podrá evaluarse la suspensión del Tratamiento médico dos años después de su inicio, vigilando que no reaparezcan los síntomas. La radioterapia sólo se recomienda en caso de que no haya respuesta a la terapéutica médica o quirúrgica.

La mujer con hiperprolactinemia e infertilidad y que desea embarazarse deberá recibir bromocriptina en dosis de 1.25 a 2.5 mg/día por la noche, que se incrementa a

Si no hay respuesta al Tratamiento médico o al quirúrgico en caso de tumoración, entonces se recomienda la radioterapia

Pergolida, quinagolida y carbengolina son agonistas dopamínicos que han demostrado mejor tolerancia en el Tratamiento de tumores hipofisarios

2.5 mg cada siete a 10 días hasta alcanzar la dosis máxima de 5 a 15 mg diarios. Recientemente se ha comenzado a utilizar bromocriptina por vía vaginal ante la intolerancia de algunas pacientes a la administración oral; en este caso, los efectos del fármaco se prolongan durante 24 horas. El Tratamiento se suspende una vez que la paciente se embaraza; si la causa de la hiperprolactinemia es un adenoma hipofisario, deberá vigilarse cualquier síntoma atribuible a crecimiento del tumor.

Hay otros agonistas dopamínicos que han demostrado mejor tolerancia, como pergolida, quinagolida y carbengolina. En algunos estudios, la quinagolida ha demostrado eficacia cuando los pacientes se vuelven resistentes a la acción de la bromocriptina; se sugieren dosis de inicio de 75 mg/día hasta alcanzar 150 mg diarios.

En el paciente varón se deben seguir las mismas recomendaciones diagnósticas y terapéuticas. Si se elige el Tratamiento con bromocriptina se iniciará con 1.25 a 2.5 mg/día por la noche, incrementando 2.5 mg cada siete a 10 días hasta llegar a la dosis máxima de 5 a 15 mg diarios.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Blackwell R. Hyperprolactinemia. Evaluation and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21(1):105.
- Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997;158:1764.
- Kawata T. Letters. Hyperprolactinemia preceding development of autoimmune disease. *J Rheumatol* 1996;23:1483.
- Klibanski A, Zervas N. Diagnosis and management of hormone secreting pituitary adenomas. *N Engl J Med* 1991;324(12):822.
- Larrea F, Méndez I, Carrión C, Díaz L. Conceptos actuales sobre fisiología de la prolactina: variantes moleculares y mecanismos de acción. *Rev Invest Clin* 1993;45:375.
- Maor Y, Berenzin M. Hyperprolactinemia in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1997;67:693.
- Morange I, Barlier A, Pellegrini I, et al. Prolactinomas resistant to bromocriptine: long term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:413.

26 ■ Síndromes poliúricos

Yolanda Téllez Patiño

DEFINICIÓN

Se consideran síndromes poliúricos aquellos en que el volumen urinario es superior a tres litros por día.

FISIOPATOLOGÍA

Son síndromes poliúricos aquellos en que el volumen urinario es superior a tres litros por día

La hormona antidiurética (ADH) (también conocida como vasopresina o AVP), que es sintetizada en las neuronas magnocelulares del hipotálamo anterior, controla la conservación del agua por un mecanismo de concentración de la orina. Actúa a nivel de túbulo distal y conductos colectores y refuerza el flujo hidroosmótico del agua desde la luz tubular hacia el intersticio medular. La liberación de ADH depende de varios factores, entre los que se hallan los siguientes:

1. *Regulación osmótica.* En condiciones normales depende fundamentalmente de los osmorreceptores del hipotálamo. Se considera que hay liberación de ADH cuando un individuo supera una osmolaridad plasmática de 287 mmol/kg.
2. *Regulación de volumen.* Cuando disminuye el volumen plasmático hay liberación de ADH, ya que se reducen los impulsos inhibidores tónicos enviados desde la aurícula izquierda (y tal vez las venas pulmonares) hacia el hipotálamo.
3. La regulación de los barorreceptores a nivel carotídeo y aórtico en respuesta a la hipotensión produce liberación de ADH.
4. *Regulación nerviosa.* Algunos neurotransmisores y neuropéptidos del hipotálamo, entre los que se hallan acetilcolina, angiotensina II, histamina, bradicipina, neuropéptido I, noradrenalina, prostaglandinas y dopamina, estimulan o inhiben la liberación de ADH.
5. *Envejecimiento.* Sobre todo después de los 60 años suele haber mayor liberación de ADH.
6. Fármacos como nicotina, morfina, vincristina, vinblastina, ciclofosfamida, clonidina, algunos anticonvulsivos y antidepressivos tricíclicos estimulan la liberación de ADH, en tanto que clorpromacina, difenilhidantoína, etanol y algunos antagonistas de los narcóticos la inhiben.

ETIOLOGÍA

Cuando hay déficit de los mecanismos de liberación de ADH, el organismo elimina gran cantidad de líquido. En el cuadro 26-1 se anotan las principales causas de aumento de la diuresis, las cuales pueden englobarse en dos grandes grupos: trastornos primarios de la ingestión o eliminación de agua, y trastornos primarios de la absorción renal de solutos.

Cuadro 26-1. Causas de síndromes poliúricos

Trastornos primarios de la ingestión o eliminación de agua	
A. Ingestión excesiva de agua	
1. Polidipsia psicógena	
2. Enfermedad hipotalámica:	
Histiocitosis X	
Sarcoidosis	
3. Polidipsia inducida por fármacos:	
Tioridazina	
Clorpromazina	
Anticolinérgicos	
B. Resorción tubular inadecuada del agua filtrada	
1. Deficiencia de vasopresina:	
Diabetes insípida central	
Inhibición de ADH inducida por fármacos	
2. Falta de respuesta del túbulo renal a ADH:	
Diabetes insípida nefrogénica (congénita y familiar)	
Diabetes insípida nefrogénica (adquirida)	
Enfermedades renales crónicas, uropatía obstructiva, estenosis unilateral de la arteria renal, trasplante renal, necrosis tubular aguda	
Déficit de potasio, incluido el aldosteronismo primario	
Hiperparatiroidismo crónico, incluido el hiperparatiroidismo	
Fármacos: litio, anestesia con metilfluorano, dimecloridina	
Enfermedades sistémicas: mieloma múltiple, amiloidosis, anemia falciforme, síndrome de Sjögren	
Trastornos primarios de la absorción renal de solutos	
A. Glucosa: diabetes mellitus	
B. Sales, sobre todo cloruro sódico:	
Enfermedades renales crónicas, especialmente pielonefritis crónica	
Diuréticos, incluido el manitol	

DIAGNOSTICO

Se inicia por comprobación de la poliuria mediante recolección de orina de 24 horas. Después se efectúa anamnesis dirigida para orientarse hacia la etiología. Se complementa en forma adecuada por exploración clínica y estudios paraclínicos que incluyan examen general de orina, urea y creatinina sérica y urinaria, así como glucemia y electrolitos séricos y urinarios. Hay algunas pruebas específicas, como la de deshidratación, que son útiles para efectuar el diagnóstico diferencial entre diabetes insípida de origen central o nefrogénica, y polidipsia primaria. Otra prueba que tiene la misma finalidad es la administración de suero salino hipertónico por vía parenteral.

Tratamiento

El Tratamiento depende de la etiología. Comprende suspensión del factor desencadenante, corrección de factores que perpetúan la poliuria, como hiperglucemia, o bien la administración exógena de vasopresina, según sea el caso.

LECTURAS RECOMENDADAS

Ritcher GC. Osmotic diuresis: a winding path to renal physiology. *Kidney Int* 1994;45(4):1241.
Robertson GL. Physiology of ADH secretion. *Kidney Int* 1987;32:S20.

27 ■ Tumores de la hipófisis

Germán Cerón Angeles

Las neoplasias de la hipófisis comprenden 15% de todos los tumores cerebrales.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de los adenomas hipofisarios en necropsias no seleccionadas es de 11 a 23 %, en tanto que en la población general se estima entre 0.020 y 0.025%. La edad de presentación en 70% de los casos es de 35 a 50 años. La relación sexo femenino/sexo masculino es de 20 a 1 para los microprolactinomas, de 4 a 1 para los adenomas secretores de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), y de 1.6 a 1 para los de la hormona del crecimiento (GH). Más de 70% producen hipersecreción de más de una hormona. Pueden ser diagnosticados en forma accidental.

PATOGENIA

En años recientes se ha observado que la mayor parte de estos tumores son de origen monoclonal y sólo algunos surgen a partir de mutaciones apoyados por factores estimuladores hipotalámicos y factores de crecimiento intrahipofisarios. También se ha advertido que la interleucina-6 y la calcitonina pueden estimularlos, igual que la falta de factores inhibidores.

CLASIFICACIÓN

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud propone cinco niveles para clasificación de los tumores de la hipófisis:

Nivel I, funcional

- a. Hiperfunción endocrina, acromegalia, hiperprolactinemia, enfermedad de Cushing, hipertiroidismo, aumento de secreción de hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH) y subunidad alfa, y sobreproducción múltiple.
- b. Clínicamente no funcional.
- c. Estado funcional indeterminado.
- d. Hiperfunción endocrina por producción ectópica.

Nivel II, por datos neuroquirúrgicos y radiológicos

- a. Por su localización pueden ser intraselares, extraselares, supraselares, ectópicos o localizados en el seno esfenoidal, el seno cavernoso o la nasofaringe.
- b. Por su tamaño pueden ser microadenomas (menores de 10 mm) y macroadenomas (mayores de 10 mm).
- c. Por su crecimiento son expansivos, con invasión a la duramadre, el hueso, los nervios y el cerebro, o metastásicos.

Según su tamaño y características, los tumores de la hipófisis se clasifican en microadenomas, macroadenomas y tumores con invasión y destrucción de la silla turca

Nivel III, por clasificación histológica

- a. Adenomas típicos y atípicos.
- b. Cuando el patrón de crecimiento puede ser evaluado, son expansivos e histológicamente invasivos.
- c. Carcinoma con metástasis o invasión a cerebro.
- d. No adenomas. Hiperplasia hipofisaria.

*Nivel IV, por inmunohistoquímica e inmunorreactividad.**Nivel V, por microscopía electrónica.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden tener manifestaciones endocrinas de dos tipos: *a)* de hipofunción, por destrucción del tejido adenohipofisario o interferencia en la secreción hormonal, los cuales producen panhipopituitarismo, y *b)* por hipersecreción, de las que son más comunes los prolactinomas que ocasionan galactorrea, amenorrea, infertilidad e impotencia. Los adenomas corticotrópicos dan lugar a síndrome de Cushing; los que resultan de la producción aumentada de FSH, LH y subunidad alfa son raros, pero pueden hacer que disminuya la libido y ocurra impotencia.

De los pacientes que se someten a cirugía por presencia de adenomas hipofisarios, 15% presentan al mismo tiempo hipersecreción de dos o más hormonas, cuyas combinaciones más frecuentes son GH con TSH, GH con prolactina, TSH con ACTH.

Las manifestaciones por efecto de masa (macroadenomas) son resultado de afectaciones a estructuras neurales, vasculares y óseas; pueden originar cefalea frontal, temporal o retroorbitaria que mejora con analgésicos. La cefalea en pacientes con microadenomas puede tener otro origen.

Cuando el tumor se extiende más de 13 mm en dirección supraselar afecta al nervio óptico o al quiasma óptico, lo que da por resultado hemianopsia bitemporal. Si se extiende lateralmente y afecta al seno cavernoso produce parálisis del tercer par craneal, y también puede dañar a los pares craneales IV y VI. Si crece hacia abajo, rompe el piso de la silla turca e invade el seno esfenoidal, causando rinorrea. Cuando se extiende hacia el hipotálamo da lugar a hiperfagia, anormalidades en la regulación de la temperatura, alteraciones del sueño, pérdida de la conciencia e incluso hidrocefalia.

La evolución aguda del cuadro clínico, con náuseas, vómito, pérdida de la conciencia y meningismo, se conoce como apoplejía de la hipófisis debido a infarto hemorrágico de esta glándula.

Alrededor de 15% de los pacientes que se someten a cirugía por adenomas hipofisarios presentan al mismo tiempo hipersecreción de dos o más hormonas

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Se afirma que entre 5 y 15 % de los pacientes con adenoma hipofisario son descubiertos cuando se les realizan estudios radiológicos por otros motivos y éstos revelan creci-

La silla turca normalmente mide 13 mm en sentido vertical por 17 mm en sentido anteroposterior

mlento o destrucción de la silla turca, lo cual sugiere la posibilidad de adenoma. El tamaño normal de la silla turca es de 13 mm en sentido vertical por 17 mm en sentido anteroposterior. La presencia de calcificaciones fuera de la silla turca indica craneofaringioma en 50% de los casos; si están adentro sugieren adenomas sólo en 5 por ciento. La tomografía axial computada permite reconocer tumores de 3 mm. El tamaño de la glándula en la mujer es de 9 a 10 mm, y crece hasta 11.5 mm durante el embarazo; su dimensión en el varón es de 6 a 6.5 mm. Una densidad similar al líquido sugiere síndrome de silla turca vacía. En la actualidad, la resonancia magnética nuclear es el procedimiento más indicado para identificar adenomas.

PRUEBAS ESPECIALES

En el caso de los prolactinomas, que constituyen 60% de los adenomas secretores de la hipófisis, el estudio incluye sólo la determinación de prolactina. Una cifra mayor de 150 mg/L indica la presencia de macroprolactinoma.

El diagnóstico en la acromegalia se lleva a cabo varios años después de iniciadas las manifestaciones clínicas. El estudio bioquímico se efectúa por medición de GH, que en condiciones normales se reduce a menos de 2 μ g/L luego de una carga de glucosa, lo cual no ocurre en pacientes acromegálicos. Recientemente se ha sustituido esta prueba por la de medición del factor de crecimiento I tipo insulina (IGF-I, *insulin-like growth factor-I*). Cuando se trata de conocer el tipo y la extensión del tumor es de utilidad la gammagrafía con análogos de somatostatina marcados.

En el síndrome de Cushing, la medición de cortisol diurno y urinario mediante pruebas de supresión con dexametasona tiene sensibilidad y especificidad elevadas. En adenomas productores de TSH es de utilidad medir la tiroxina (T_4) libre, la triyodotironina (T_3) y la hormona estimulante del tiroides.

Tratamiento

Existen posibilidades terapéuticas farmacológicas, quirúrgicas y de radioterapia. En caso de prolactinomas, la bromocriptina, un agonista dopamínico, restaura la secreción de prolactina en 80 a 90% de los casos. Cuando se trata de microprolactinomas, disminuye el tamaño del tumor y mejora la función gonadal; en macroprolactinomas, los niveles de prolactina disminuyen entre 60 y 75%, lo cual mejora los problemas visuales de los pacientes, igual que la función sexual. La bromocriptina no cura el tumor, ya que al suspenderla muchos de los pacientes presentan de nuevo hiperprolactinemia. También se ha observado resistencia por disminución de los receptores D-2 de dopamina o por un defecto posreceptor. Algunos pacientes (5%) no toleran la bromocriptina, que al inicio debe administrarse en dosis de 0.625 mg e incrementarse gradualmente hasta alcanzar 7.5 mg/día. Sus efectos colaterales dependientes de la dosis incluyen psicosis, alucinaciones, insomnio y vértigo.

Otro medicamento es carbengolina, agonista dopamínico con acción prolongada que suprime los niveles de prolactina a los 14 días de iniciado el Tratamiento. Se ha observado que, en comparación con la bromocriptina, es más potente y efectivo para disminuir la galactorrea y mejorar la función gonadal, con menos efectos secundarios.

La cirugía es poco común en estos casos, pues sólo 70% de los microprolactinomas y 30% de los macroadenomas productores de prolactina son curados por este medio, con 20% de recurrencia.

Tres cuartas partes de los tumores funcionales de la hipófisis son macroadenomas con invasión supraselar y paraselar, que además de los signos aéales producen visceromegalia generalizada, artropatía, neuropatía, debilidad muscular e hiperhidrosis. Estos adenomas deben ser resecados quirúrgicamente.

En los adenomas productores de GH, que constituyen sólo 20% de los tumores funcionales de la hipófisis, se utilizan análogos de somatostatina como Tratamiento coadyuvante.

Los pacientes con resistencia al Tratamiento médico deben ser referidos a radiación de la silla turca y nuevo manejo quirúrgico. Sin embargo, la radioterapia tiene la des-

la medición de cortisol diurno y de cortisol urinario en el síndrome de Cushing tiene sensibilidad y especificidad elevadas

El agonista dopamínico bromocriptina restaura la secreción de prolactina en 80 a 90% de los prolactinomas

Carbengolina es otro agonista dopamínico de acción prolongada que suprime los niveles de prolactina a los 14 días de iniciado el Tratamiento

En los adenomas productores de GH se utilizan análogos de somatostatina como Tratamiento coadyuvante

ventaja de provocar un alto índice de panhipopituitarismo. En comparación con la cirugía transesfenoidal, cura 70% de los microadenomas y sólo 50% de los macroadenomas. Los fracasos se estiman en 15% y las recaídas, después de varios años, en 5 a 10 por ciento.

El octreótido es un análogo sintético de la somatostatina 40 veces más potente que ésta y de acción prolongada. Hasta el momento no se ha observado resistencia al fármaco, lo que permite mejor control de la diabetes y mejora la hipertrofia ventricular, la obstrucción de las vías aéreas y la apnea del sueño que presentan estos pacientes. Tiene efectos secundarios sobre el tracto digestivo, donde disminuye la secreción y la motilidad intestinal, y a nivel vesicular puede favorecer la formación de cálculos.

Los adenomas productores de ACTH abarcan 15% de los tumores de la hipófisis. Su manejo actual es con cirugía, la cual logra curación hasta en 90% de los microadenomas, que son la mayor parte, y en 50% de los macroadenomas. Su recurrencia se estima en 5 por ciento.

Para tratar el síndrome de Cushing se han desarrollado fármacos alternativos, como metotane, ketoconazol y metirapona, lo que ha disminuido la necesidad de adrenalectomía bilateral.

Los fármacos alternativos para el síndrome de Cushing han disminuido la necesidad de adrenalectomía bilateral

Los adenomas productores de hormona estimulante del tiroides son raros (0 a 1 %); producen hipertiroidismo y bocio, y 70% son macroadenomas. El Tratamiento inicial debe ser quirúrgico. La terapéutica con metimazol o propiltiouracilo no mejora el cuadro; al contrario, puede favorecer el crecimiento del tumor.

En adenomas no funcionales, que son una tercera parte de los tumores hipofisarios, los síntomas se producen por efecto de masa y lo recomendable es la cirugía.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Faglia G. Pituitary tumors diagnosis and management. *Acta Endocrinol* 1993; 129(suppl): 1.
 Levy A, Lightman SI. Diagnosis and management of pituitary tumors. *BMJ* 1994;308:1087.
 Kovacs K, Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd RV. The World Health Organization. Classification of adenohypophyseal neoplasm. *Cancer* 1996;78:502.
 Shimon I, Melmed S. Management of pituitary tumors, *Ann inter Med* 1998; 129:472.

28 ■ Crecimiento tiroideo

David I. Santiago Antonio

DEFINICIÓN

Tradicionalmente, el término bocio se refiere al crecimiento visible de la glándula tiroides. El bocio endémico se define como el desarrollo generalizado o localizado de la glándula tiroides en más de 10% de la población de un área geográfica determinada. En la mayor parte de los casos la causa es la deficiencia de yodo en la dieta.

Bocio endémico es el desarrollo generalizado o localizado de la glándula tiroides en más de 10% de la población de una área geográfica determinada

El bocio esporádico es el crecimiento de esa glándula con prevalencia menor de 10%. Se asocia a diferentes trastornos genéticos, autoinmunológicos y ambientales. Los pacientes por lo general tienen adecuado aporte de yodo, y en un porcentaje de los casos no hay etiología definida.

El bocio simple o no tóxico se define como el crecimiento del tiroides en forma esporádica, el cual de ordinario cursa con funcionamiento normal y no se relaciona con procesos inflamatorios o neoplásicos.

Bocio simple o no tóxico es el crecimiento esporádico del tiroides con funcionamiento normal y sin relación con procesos inflamatorios o neoplásicos

EPIDEMIOLOGÍA

El bocio es una enfermedad frecuente y ampliamente extendida en el mundo, la cual afecta a unos 400 millones de personas. Como la mayor parte de las enfermedades del

tiroides, aqueja con mayor frecuencia al género femenino, sobre todo en áreas endémicas, con una relación entre 5 y 10 a 1 de mujer a varón. Suele detectarse clínicamente después de la pubertad, y en la mayor parte de los casos es difuso. La tendencia a ser nodular se incrementa con la edad, de manera especial en mujeres mayores de 45 años.

CLASIFICACIÓN

Hay diversas clasificaciones en cuanto al crecimiento tiroideo: según su tamaño puede ser pequeño, mediano o grande; por sus características anatomopatológicas se conoce como difuso, multinodular o nodular; algunos autores lo clasifican de acuerdo con su etiología. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, el bocio se clasifica en dos grandes categorías: crecimiento difuso y crecimiento nodular (cuadro 28-1).

Historia natural (evolución espontánea)

Es similar para el bocio endémico y el esporádico. Se inicia en la infancia o en la juventud con la presencia de hiperplasia difusa. Posteriormente se descubre gran variación en el tamaño de los folículos tiroideos secundario a crecimiento irregular y de forma nodular; la capacidad funcional es heterogénea. El crecimiento progresivo de ciertos grupos foliculares produce compresión de los capilares interfoliculares, lo que provoca isquemia focal y necrosis de los folículos con la consecuente hemorragia local, hemosiderosis, degeneración hialina, fibrosis y formación de quistes y calcificaciones.

PATOGENIA

En la patogénesis del bocio nodular se observa recambio de células foliculares en lapso de dos meses a tres años, más rápido que el crecimiento normal, que en promedio es de

Cuadro 28-1. Clasificación del crecimiento tiroideo

<i>Bocio difuso</i>	<i>Bocio nodular</i>
1. Enfermedad tiroidea autoinmunitaria	1. Tumor benigno o quiste
a. Tiroiditis linfocítica crónica (TLC)	a. Adenoma hiperfuncionante (caliente)
TLC del adolescente	Hipertiroideo
Tiroiditis de Hashimoto	Eutiroideo
TLC con fibrosis	b. Adenoma no funcionante (frío)
b. Tirototoxicosis	Adenoma folicular solitario
Enfermedad de Graves	Bocio multinodular
Tiroiditis tóxica	Hiperplasia adenomatosa
2. Bocio endémico: deficiencia de yodo	Quístico, solitario o múltiple
3. Deficiencias enzimáticas:	2. Tumores tiroideos malignos de células
dishormonogenemia familiar	epiteliales o carcinoma
4. Crecimiento tiroideo mediado por	a. Papilar
hormona estimulante	b. Papilar con componente folicular
del tiroides (TSH)	c. Folicular
a. Adenoma hipofisario secretor	d. Medular
b. Resistencia a la hormona tiroidea	3. Tumores tiroideos malignos no epiteliales
Generalizado (tejidos)	a. Linfomas
Aislado (hipófisis con hipertiroidismo)	b. Histiocitoma
5. Ingestión de sustancias productoras de	4. Tiroiditis autoinmunitaria (Hashimoto);
bocio	folículos linfoides
a. Fármacos antitiroideos	5. Masas no tiroideas
b. Fármacos antitiroideos y alimentos	a. Linfadenopatía
6. Inflamatorio: tiroiditis aguda y subaguda	b. Quiste del conducto tirogloso
(bacteriana o viral)	
7. Idiopático (bocio simple o coloideo)	

8.5 años. El incremento del recambio se debe a que los estímulos mitogénicos son más persistentes. El factor que interviene en este proceso es la hormona estimulante del tiroides, la cual promueve la proliferación y diferenciación de las células foliculares, *in vivo* e *in vitro*; su mecanismo de acción es la estimulación del sistema de proteínas G, con aumento de AMP cíclico y la activación del sistema de fosfato de inositol y calcio. Para que se manifieste la función mitogénica de la TSH, debe asociarse con deficiencia de yodo, hormonas, citocinas y factores del crecimiento (p. ej., factor del crecimiento epidérmico y de fibroblastos, interleucinas, interferones del bocio nodular y otros). Se han observado mutaciones del protooncogén *ras*; esta alteración activa el sistema de proteínas G y aumenta la producción de AMP cíclico que estimula la proliferación folicular (cuadro 28-2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayoría de los pacientes el bocio se manifiesta como un crecimiento asintomático que se detecta durante la exploración física sistemática, o bien es reconocido por el paciente, sus familiares o amigos. El dato más relevante es la alteración física de la parte anterior del cuello. Las manifestaciones clínicas son secundarias al desplazamiento y compresión de los órganos adyacentes a la glándula. La desviación o compresión del esófago se manifiesta por disfagia; si se afecta la tráquea, el signo es disnea, tos o estridor inspiratorio. Cuando el bocio es de localización intratorácica o retrosternal, las manifestaciones son secundarias a la alteración del retorno venoso de cabeza, cuello y extremidades superiores. Los síntomas de compresión se acentúan cuando el paciente eleva las extremidades superiores por encima de la cabeza, maniobra que produce plétora facial, mareo y síncope (signo de Pemberton). La compresión del nervio laríngeo recurrente es rara, pero cuando ocurre sugiere el diagnóstico de carcinoma. El crecimiento brusco asociado a dolor o hipersensibilidad de la glándula se manifiesta cuando hay degeneración quística o hemorragia intranodular; en estos casos se incrementan los datos de obstrucción de los aparatos respiratorio y digestivo.

El bocio en la mayoría de los pacientes se manifiesta como un crecimiento sin otros síntomas, y el paciente o sus familiares lo notan en la parte anterior del cuello.

DIAGNOSTICO

Evaluación inicial

El objetivo final es establecer el diagnóstico anatómico y funcional. Hay que realizar la historia clínica en forma cuidadosa, con exploración minuciosa de la glándula tiroides y las estructuras subyacentes al cuello. Debe precisarse la duración del bocio, ya que una evolución larga sugiere enfermedad benigna, a menos que haya crecimiento reciente rápido. Se investigará el consumo de yodo, fármacos u otras sustancias que contengan yodo. Se efectuará el interrogatorio sobre la existencia de síntomas locales o generales para determinar si hay hiperfuncionalidad. Los pacientes asintomáticos casi siempre cursan con enfermedades benignas.

La exploración de la glándula se realiza por palpación para determinar el grado de crecimiento. Se utiliza la clasificación recomendada por la OMS (cuadro 28-1). Se considera crecimiento del tiroides cuando los lóbulos laterales son mayores a la fálange

Un nódulo duro y firme, acompañado de adenomegalias cervicales, sugiere la existencia de malignidad

Cuadro 28-2. Patogenia del crecimiento tiroideo

<i>Estimulación de tirotrópiña</i>	<i>Inflamación</i>
Inhibición de la hormonogénesis tiroidea	No infecciosa: linfocítica
Excesiva secreción hipotalámica e hipofisaria	Infecciosa: bacteriana, viral, otros agentes patógenos
<i>Anticuerpos contra el receptor de tirotrópiña</i>	<i>Infiltración</i>
Anticuerpos estimulantes del tiroides	No neoplásica: quiste
Anticuerpos que estimulan el crecimiento tiroideo	Neoplásica: adenoma, carcinoma, linfoma, histiocitosis

distal del dedo pulgar del paciente. Deben valorarse movilidad, consistencia e irregularidad de la superficie, así como la presencia de áreas nodulares. Cuando se descubre un nódulo, se debe evaluar su tamaño y establecer si es único o múltiple. Es difícil precisar la consistencia sólida o quística del nódulo mediante palpación. La presencia de un nódulo duro y firme, acompañado de adenomegalias cervicales, sugiere en gran medida la presencia de malignidad.

Pruebas de laboratorio

Para diferenciar sujetos normales de hipertiroides se utiliza radioinmunoanálisis o ensayo inmunoradiométrico para determinación sérica de T_3 , T_4 y TSH

La determinación sérica de triyodotironina (T_3), tiroxina (T_4) y TSH mediante radioinmunoanálisis (RÍA) convencional o por ensayo inmunoradiométrico (IRMA, *immunosoradiometric assay*) ultrasensible permite diferenciar a los sujetos normales de los hipertiroides y evita aplicar la prueba de estimulación con TRH. Los valores por lo general están dentro de los límites normales, pero puede haber aumento del cociente T_4/T_3 , indicativo de un trastorno en el aporte o utilización intratiroidea de yodo. El diagnóstico de bocio simple se establece al demostrar el estado eutiroides y mediante determinación de la concentración normal de T_4 y T_3 en suero. Los niveles plasmáticos de tiroglobulina se correlacionan con el tamaño del bocio, y suelen encontrarse elevados en los bocios voluminosos.

En las enfermedades tiroideas autoinmunitarias se identifican varios sistemas de antígeno-anticuerpo que afectan a diferentes constituyentes de la glándula: tiroglobulina, antígeno microsómico o peroxidasa, segundo antígeno de coloide, antígenos de superficie celular, antígenos relacionados con el receptor de TSH y las propias hormonas tiroideas. Los exámenes más utilizados para el diagnóstico de autoinmunidad son las determinaciones de anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa mediante RÍA. Los anticuerpos contra receptor de TSH o inmunoglobulinas estimulantes del tiroides se encuentran en más de 90% de los pacientes con enfermedad de Graves y en algunos pacientes con bocio multinodular tóxico.

Si se sospecha problema neoplásico, la determinación en suero de marcadores tumorales (como la precalcitonina) puede ser de utilidad diagnóstica.

Estudios de gabinete

La radiografía del cuello por lo general es útil para descartar desviación, compresión traqueal o calcificaciones locales.

El ultrasonido sirve para delimitar las características morfológicas. Orienta sobre la consistencia de los nódulos, ya sean quísticos, sólidos o mixtos, únicos o múltiples, y permite determinar si la ecogenicidad es homogénea o heterogénea.

La gammagrafía de la glándula tiroidea con yodo radiactivo (^{131}I), y la captación de éste a las 24 horas, ayudan a determinar la funcionalidad; permiten distinguir entre nódulos "fríos" (hipofuncionantes) o "calientes" (hiperfuncionantes). Asimismo, son útiles para precisar la distribución, afinidad y capacidad de captación del tejido tiroideo. Se debe evitar la gammagrafía con tecnecio-99 (^{99m}Tc), porque la radiactividad localizada en los grandes vasos y en el corazón dificulta la delineación del bocio.

La tomografía axial computada (TAC) del cuello y la imagen de resonancia magnética (IRM) tienen poco valor, pues su sensibilidad y especificidad para realizar el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas es escasa. Sin embargo, son útiles para delimitar el tamaño del bocio intratorácico.

Biopsia por aspiración

Si el crecimiento de la glándula es de tipo nodular, el estudio indicado es la biopsia por aspiración con aguja fina

La biopsia por aspiración con aguja fina es el estudio indicado cuando el crecimiento de la glándula es de tipo nodular, ya que es una técnica sencilla y con poco riesgo; además, tiene alta sensibilidad y especificidad. La tasa de asociación entre neoplasia tiroidea y bocio multinodular es de 13 a 17 por ciento.

Tratamiento

El objetivo consiste en reducir el tamaño de la glándula y difiere según la causa del crecimiento. El Tratamiento de nódulos, carcinomas o quistes se especifica en los capítulos correspondientes de cada tema.

En caso de bocio simple, cuando se demuestra disminución de los depósitos de yodo tiroideo así como deficiencia de yodo o de la capacidad de concentrarlo, el tratamiento consiste en administrar dicho elemento. Si se desconoce la etiología, el Tratamiento puede basarse en los datos fisiopatológicos. La administración de hormona tiroidea funciona por lo general en dosis de 25 a 50 mg/día, que se incrementa gradualmente hasta 100 a 150 mg/día. La supresión completa se demuestra por reducción de las concentraciones de tirotrófica a menos de 0.1 mU/L, lo que es deseable en pacientes con bocio considerablemente grande. Ante la presencia de síntomas de hiperfuncionamiento se suspende el medicamento. En pacientes mayores de 50 años de edad, antes de iniciar la terapéutica se deben determinar los valores de TSH y realizar la prueba de estimulación de hormona liberadora de tirotrófica (TRH) para detectar si existen focos de función autónoma en los que la levotiroxina esté contraindicada, ya que existen tumores dependientes de la hormona.

La respuesta al Tratamiento médico es variable. La regresión ocurre en tres a seis meses. Sólo 15% de los pacientes tratados muestran regresión completa del bocio, y 40% tienen involución menor de 50% del tamaño original de la glándula.

Las indicaciones para el Tratamiento quirúrgico son: a) aspectos estéticos; b) tamaño del bocio (por lo general mayor de 10 cm); c) síntomas obstructivos, tanto a nivel respiratorio como digestivo; d) bocio intratorácico, y e) sospecha o confirmación de neoplasia (carcinoma).

En los casos de bocio sin sospecha de neoplasia se efectúa tiroidectomía subtotal para evitar en lo posible la lesión al nervio recurrente o las glándulas paratiroides, y así garantizar función tiroidea residual. En los casos de resección subtotal, una buena opción es el Tratamiento con hormonas tiroideas, el cual tiene dos objetivos: suprimir tejido residual tiroideo y disminuir la recurrencia del bocio, así como evitar el hipotiroidismo posoperatorio.

El Tratamiento con material radiactivo es una alternativa para pacientes en quienes esté contraindicada la intervención quirúrgica o en aquellos con recurrencia del bocio nodular. Se utiliza ¹³¹I en dosis de 5 a 10 mCi. El efecto se inicia a los tres meses, y en un periodo de 2.5 años se logra disminuir en 60 a 70% el tamaño del bocio inicial. Puede ocurrir hipotiroidismo después de dos años en casi 20% de los pacientes tratados.

Hay regresión completa del bocio en 15% de los pacientes tratados, y en 40% ocurre involución menor de 50% del tamaño glandular original

Se indica Tratamiento quirúrgico por aspectos estéticos; tamaño del bocio mayor de 10 cm; síntomas obstructivos; bocio intratorácico, y sospecha o confirmación de neoplasia (carcinoma)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se debe diferenciar el bocio de otros procesos tiroideos, como la tiroiditis de Hashimoto, en la cual los títulos de anticuerpos antiperoxidasa marcan la diferencia. El diagnóstico diferencial con carcinoma tiroideo se basa en las características de la glándula a la exploración y en la presencia de los marcadores tumorales. Para efectuar el diagnóstico diferencial respecto de nódulos o quistes tiroideos, además de la exploración física se puede recurrir a estudios como ultrasonido o gammagrafía tiroidea con radiofármacos.

El diagnóstico diferencial con carcinoma tiroideo depende de las características de la glándula a la exploración y la presencia de marcadores tumorales

LECTURAS RECOMENDADAS

- Foley T, Jr. Goiter in adolescente. *En*: Rosenfield RL (ed). *Adolescent Endocrinology*. Metab Clin North Am 1993;10:543.
- Hall R, Evered DC. Atlas a color de endocrinología. Londres: Mosby, 1992;67.
- Naygaard B, Hegedüs L, Gervil M, et al. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goiter. *BMJ* 1993;307:828.
- Rivera MR, Pérez EB, González GG, López G. Treatment of nodular goiter with radioiodine. *Thyroid* 1993;suppl 3:26.
- Studer H, Ramelli F. Simple goiter and its variants: euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters. *Endocrine Reviews* 1982;3:40.

29 ■ Nódulo tiroideo solitario

Arturo Serrano López

INTRODUCCIÓN

La enfermedad nodular tiroidea se caracteriza por la presencia de uno o múltiples nódulos dentro de la glándula tiroidea. El nódulo tiroideo solitario denota la presencia de un solo nódulo en esa glándula; es un problema común y su manejo es controvertido.

Los nódulos tiroideos solitarios pueden ser sólidos, quísticos y mixtos; los sólidos son los más frecuentes y los quísticos los menos comunes. La prevalencia de nódulos tiroideos depende de la población estudiada, aunque la mayor parte de las estimaciones estriba entre 4 y 7% de la población de edad avanzada, de pacientes con antecedentes de exposición a la radiación ionizante y de quienes viven en zonas endémicas por deficiencia de yodo.

Según diversos estudios, la presencia de cáncer de tiroides es menor de 5%; en el resto de los casos la causa es benigna. Aproximadamente la mitad de las glándulas tiroideas son normales a la palpación, en tanto que en la necropsia pueden tener uno o más nódulos. Las glándulas multinodulares son tres veces más comunes que los nódulos tiroideos solitarios, pero a la exploración física son tres veces más frecuentes que los nódulos múltiples.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación del nódulo tiroideo consiste en una masa asintomática en el cuello descubierta por el mismo paciente, por un amigo o por el médico durante el examen físico sistemático

En la mayor parte de los casos, la manifestación del nódulo tiroideo consiste en una masa asintomática en el cuello descubierta por el mismo paciente, por un amigo o por el médico durante el examen sistemático. Sólo en forma ocasional coexiste dolor. Los síntomas de disfonía, disfagia y sensación de obstrucción respiratoria pueden indicar invasión por una lesión maligna; sin embargo, también se pueden presentar con bocio multinodular benigno. La aparición de un nódulo tiroideo nuevo y el crecimiento rápido de uno ya existente indican la posibilidad de cáncer tiroideo, pero esto no es específico. La presencia de síntomas relacionados con hipertiroidismo es poco frecuente; cuando aparecen, indican la presencia de nódulo hiperfuncional.

A la exploración física, la fijación del nódulo, la consistencia dura y la linfadenopatía cervical aumentan la posibilidad de que se trate de una neoplasia maligna.

Los factores de riesgo para cáncer de tiroides son edad menor de 40 años, sexo masculino, antecedentes de radiación en cabeza o cuello en la niñez, e historia familiar de cáncer medular de tiroides, feocromocitoma o hiperparatiroidismo.

DIAGNOSTICO

Se emplean procedimientos no invasivos e invasivos. Los primeros incluyen estudios de laboratorio, ultrasonido y gammagrama. La biopsia por aspiración es el único procedimiento de penetración que se utiliza para el diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo (cuadro 29-1).

El nódulo tiroideo solitario con frecuencia es benigno y en muy pocas ocasiones hiperfuncional. Las hormonas tiroideas por lo general son normales, y sólo cuando hay manifestaciones de hipertiroidismo se indica su cuantificación. No hay marcadores tumorales para el diagnóstico de neoplasia. La calcitonina se encuentra elevada en 75% de los pacientes con cáncer medular.

Para el estudio de los nódulos tiroideos con radioisótopos se han empleado diferentes radionúclidos. Los más comunes son ^{131}I y pertechnetato de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. El gammagrama

El nódulo tiroideo solitario con frecuencia es benigno y sólo a veces hiperfuncional. Las hormonas tiroideas por lo general son normales

Cuadro 29-1. Diagnóstico diferencial de los nódulos tiroideos

Datos clínicos	Baja sospecha	Alta sospecha
Interrogatorio	Antecedentes de bocio Residencia en área endémica	Radiación de cabeza, cuello o tórax. Disfonía
Características físicas	Mujer anciana Nódulo blando Bocio multinodular	Niño, adulto, varón. nódulo firme Parálisis de la cuerda vocal Adenomegalia. Metástasis
Laboratorio	Anticuerpos tiroideos elevados	Calcitonina elevada
Gabinete	nódulo caliente Lesión quística Calcificaciones en forma de concha Avascular	nódulo frío Lesión sólida Calcificación puntiforme Vascular
Tratamiento con tiroxina	Regresión después de tres meses o más	Sin regresión

con ^{131}I permite diferenciar el nódulo tiroideo hiperfuncional o caliente del hipofuncional o frío; tiene poco valor en la detección de nódulos periféricos o cercanos al istmo, y no permite diferenciar entre nódulo benigno y maligno. En el gammagrama tiroideo, 85% de los nódulos son fríos y 15% calientes; los primeros tienen mayor probabilidad de ser malignos. El gammagrama con pertenectato de ^{99}Tc da resultados similares, excepto que las lesiones malignas pueden atrapar este radionúclido; por consiguiente, deben considerarse como lesiones calientes.

El estudio con ultrasonido permite clasificar los nódulos tiroideos en quísticos, sólidos y mixtos. Aunque el ultrasonido de alta resolución tiene excelente sensibilidad para detectar lesiones, su especificidad es baja; por otro lado, es mejor que el examen físico, el gammagrama, la resonancia magnética y la tomografía axial computada para detección de nódulos tiroideos, y aumenta la precisión diagnóstica de la biopsia por aspiración. No hay criterios ultrasonográficos para distinguir los nódulos benignos de los malignos, y casi todos los pacientes con nódulo tiroideo en quienes se practica ultrasonido requieren biopsia por aspiración.

La biopsia por aspiración con aguja fina se ha convertido en el último decenio en una prueba de gran valor para el diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. Es un procedimiento sencillo, económico y que se puede llevar a cabo en el consultorio.

El diagnóstico citológico puede dividirse en cuatro categorías: benigno (negativo), sospechoso (indeterminado), maligno (positivo) y no diagnóstico (insatisfactorio). Mediante aspiración se cura 30 a 65% de los nódulos tiroideos quísticos, y en el otro 30% se reduce el tamaño (cuadro 29-2). Los resultados de la biopsia dependen directamente de la experiencia para interpretar el frotis por aspiración; en manos expertas suele haber certeza diagnóstica de 95 por ciento.

Las limitaciones de la biopsia por aspiración son los resultados no diagnósticos y los sospechosos o indeterminados que se presentan en situaciones de lesiones quísticas o vasculares; lo anterior depende del cuidado con que se realice la aspiración, de la preparación del barrido en la laminilla y de la evaluación citológica.

El gammagrama tiroideo muestra que 85% de los nódulos son fríos y 15% calientes. El gammagrama con pertenectato de ^{99}Tc da resultados similares, excepto que las lesiones malignas pueden atrapar este radionúclido

No hay criterios ultrasonográficos para distinguir los nódulos benignos de los malignos, y casi todos los pacientes con nódulo tiroideo en quienes se practica ultrasonido requieren biopsia por aspiración

Cuadro 29-2. Clasificación de los resultados de la aspiración del tiroides con aguja

SATISFACTORIOS	Malignos
<i>Benignos (negativos)</i>	Carcinoma primario (papilar, medular, anaplásico)
Coloide	Carcinoma metastásico
Quiste	Linfoma
Tiroiditis	
<i>Sospechosos (indeterminados)</i>	INSATISFACTORIOS
Neoplasia de células de Hurtle o folicular	No diagnósticos
Datos que sugieren malignidad	

La terapéutica supresora con tiroxina, triyodotironina o con ambas ayuda a diferenciar el nódulo tiroideo benigno del maligno, y su efecto debe estimarse a los tres y a los seis meses

Las pruebas de laboratorio resultan inútiles para diagnosticar cáncer de tiroides; el gammagrama sólo indica la presencia de un nódulo frío o caliente, sin precisar si es benigno o maligno, y el ultrasonido tiene alta sensibilidad para confirmar nódulo tiroideo pero baja especificidad para la determinación etiológica del mismo. Por lo anterior, efectuar un diagnóstico preciso del nódulo tiroideo solitario (del que depende el tratamiento adecuado, y en caso de cáncer la evolución futura) es un reto que requiere un excelente interrogatorio, exploración meticulosa, y uso racional y objetivo de la tecnología. Para diferenciar el nódulo tiroideo benigno del maligno puede ser útil la terapéutica de supresión con tiroxina, triyodotironina o ambas, cuyo efecto sobre la hormona estimulante del tiroides y sobre el tamaño del nódulo tiroideo debe medirse a los tres y a los seis meses. Si no hay reducción del nódulo después de la supresión de TSH se considera como posiblemente maligno y debe estimarse el Tratamiento quirúrgico. La regresión completa es característica de un nódulo benigno.

Tratamiento

El Tratamiento del nódulo tiroideo depende del diagnóstico. Pueden observarse lesiones quísticas pequeñas (menores de 4 cm) que se colapsan después de la aspiración, pero se recomienda excisión quirúrgica para los quistes grandes (mayores de 4 cm) o que recurren, porque se asocian a mayor riesgo de cáncer.

Cuando se emplea terapéutica supresora, un nódulo tiroideo que sigue creciendo o que no disminuye de tamaño justifica la excisión quirúrgica. Los nódulos hiperfuncionales pueden mantenerse con vigilancia estrecha, pero si hay signos de hipertiroidismo deben tratarse con medicamentos antitiroideos (metimazol, propiltiouracilo).

El Tratamiento quirúrgico se recomienda para los nódulos con diagnóstico citológico de malignidad. Algunos autores sugieren la extirpación quirúrgica para los nódulos con diagnóstico citológico sospechoso tomando en cuenta que 30% de éstos son malignos.

Un nódulo tiroideo que sigue creciendo o que no disminuye de tamaño a pesar de terapéutica supresora, justifica la excisión quirúrgica

LECTURAS RECOMENDADAS

- Gharib H, Goellner JR. Evaluation of nodular thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17:511.
- Mazzaferri EL, de los Santos ET, Rofagha-Keyani S. Solitary thyroid nodule; diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1988;72:1177.
- Miller JM. Evaluation of thyroid nodules: accent on needle biopsy. *Med Clin North Am* 1985;69:1063.
- Rojesky MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med* 1985;313:428.
- Van Herle AJ, Rich P, Ljung B, Ashcraft MW, Solomon DH, Keeler EB. The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1982;96:221.

30 ■ Tiroiditis

Oscar Saita Kamlnof

DEFINICIÓN

La tiroiditis comprende un grupo heterogéneo de padecimientos con diferentes etiologías, caracterizados por inflamación de la glándula tiroides. En el cuadro 30-1 se muestra la clasificación más conveniente de este trastorno.

TIROIDITIS AGUDA

La tiroiditis aguda (supurativa, bacteriana, piógena) es poco frecuente. Su etiología puede ser bacteriana (la más frecuente), por parásitos y micótica. Los gérmenes más

Cuadro 30-1. Clasificación de la tiroiditis

<i>Tiroiditis aguda</i>	<i>Tiroiditis crónica</i>
<i>Tiroiditis subaguda</i>	Tiroiditis crónica linfocítica (de Hashimoto)
tiroiditis subaguda granulomatosa	Tiroiditis fibrosa invasora (de Riedel)
Tiroiditis subaguda linfocítica indolora	

comunes son *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, meningococos, anaerobios y *Pneumocystis carinii*. Los microorganismos llegan a la tiroides por vía hematológica o linfática, o bien por la persistencia de conductos tiroglosos, fistulas internas e infecciones de estructuras contiguas. Es más frecuente en mujeres y se presenta a cualquier edad.

Manifestaciones clínicas

Provoca dolor intenso que se irradia a zonas vecinas, con enrojecimiento, hipersensibilidad y fluctuación. Puede haber elevación transitoria de la presión arterial. En los datos de laboratorio aparece leucocitosis con neutrofilia. La captación de yodo radiactivo es normal. Si aparece una zona fría en el sitio afectado debe realizarse biopsia con aguja fina para efectuar tinción de Gram y cultivo.

La tiroiditis aguda cursa con dolor intenso, enrojecimiento, hipersensibilidad e incluso fluctuación local

Diagnóstico diferencial

Deberá descartarse tiroiditis granulomatosa, quistes con hemorragia, nódulos y cáncer.

Tratamiento

Incluye antibióticos y hospitalización. En caso de haber acumulación purulenta deberá drenarse.

Evolución y pronóstico

Si se establece el Tratamiento correcto, la evolución por lo general es satisfactoria y no hay daño residual; en caso contrario puede destruirse la glándula. Si hay fistulas puede ocurrir recidiva.

TIROIDITIS SUBAGUDA

Tiroiditis subaguda granulomatosa

Se denomina también tiroiditis dolorosa o tiroiditis de Quervain. Afecta con mayor frecuencia a las mujeres y es causa de dolor tiroideo.

Las mujeres son las más afectadas por la tiroiditis de Quervain, con dolor en cuello, por lo general intenso, y a menudo eritema cutáneo

Etiología

Se asocia a enfermedades virales; los microorganismos implicados son adenovirus, virus Coxsackie, influenza, ECHO, enterovirus, virus de la mononucleosis infecciosa y virus de la parotiditis. Se han encontrado anticuerpos antirreceptores de la hormona estimulante del tiroides y linfocitos contra antígenos tiroideos. También se vincula a individuos con HLA-Bw35.

Manifestaciones clínicas

Provoca fiebre, mialgias, debilidad, malestar general, ulceraciones faríngeas, dolor intenso en la parte anterior del cuello que irradia al oído, eritema cutáneo y dolor intenso a la palpación. Es frecuente la inflamación unilateral. En 50% de los casos hay datos de hipertiroidismo.

Datos de laboratorio

Revelan anemia moderada normocítica normocrómica, y sedimentación globular muy aumentada; puede encontrarse elevación discreta de leucocitos o una cifra normal de éstos. Cuando hay hipertiroidismo, la cantidad de tiroxina aumenta de manera desproporcionada con respecto de la triyodotironina. La captación de yodo radiactivo es muy baja: menos de 2% en 24 horas. Se observan valores altos de tiroglobulina. Los niveles normales de esta última, así como la sedimentación globular normal, casi descartan la tiroiditis subaguda.

Tratamiento

Los medicamentos de primera elección son los salicilatos y los antiinflamatorios no esteroideos. Los esteroides producen una respuesta dramática del dolor y la inflamación. Puede administrarse prednisona en varias dosis de 20 a 40 mg/día, y reducir las dosis de manera progresiva hasta suspenderla en dos a cuatro semanas.

Evolución y pronóstico

Pueden transcurrir cuatro a seis meses hasta su resolución total. Durante la etapa de inflamación cursa con hipertiroidismo, después con eutiroidismo y posteriormente atraviesa un periodo de hipotiroidismo que puede durar semanas o meses, hasta regresar al eutiroidismo. En 5% de los casos suele manifestarse hipotiroidismo permanente.

Tiroiditis subaguda linfocítica

Bocio indoloro e hipertiroidismo temporal son manifestaciones de tiroiditis subaguda linfocítica; hay una forma que ocurre en el periodo posparto

Se caracteriza por bocio indoloro, hipertiroidismo transitorio y supresión de la captación de yodo radiactivo. Ocurre en dos formas: una con incidencia muy variable, en la que no hay acuerdo sobre la etiología, y otra aparece en el periodo posparto con tasa de 1.9 a 11.3 por ciento.

Etiología

Al parecer hay un mecanismo autoinmunitario, ya que se encuentra alta prevalencia de anticuerpos antitiroideos e infiltración linfocítica. Se asocia a otros padecimientos autoinmunitarios, como síndrome de Sjögren, lupus eritematoso generalizado y enfermedad de Addison autoinmunitaria. También hay evidencias de origen infeccioso. En caucásicos se ha encontrado vinculación con HLA-DR3, DR4 y DR5.

Manifestaciones clínicas

Se observa un crecimiento moderado, indoloro y firme, así como datos de hipertiroidismo. En la variedad posparto puede haber hipotiroidismo o hipertiroidismo.

Datos de laboratorio

Cuando existe hipertiroidismo se observa aumento de T_4 y T_3 , con desproporcionado incremento de la primera en relación con la segunda. También se encuentran autoanti-

cuerpos antitiroideos, anticuerpos antimicrosómicos y supresión de la captación de yodo radiactivo.

Tratamiento

Los síntomas de hipertiroidismo se pueden aliviar con bloqueadores beta. Los antitiroideos y los glucocorticoides son de poca utilidad.

Evolución y pronóstico

La variedad esporádica se diferencia de la manifestación posparto en que esta última suele provocar anomalías durante más tiempo, como hipertiroidismo recurrente, hipotiroidismo, bocio y persistencia de anticuerpos antimicrosómicos. Los pacientes deben continuar en observación para descartar signos de disminución tiroidea.

TIROIDITIS CRÓNICA

Tiroiditis linfocítica crónica (tiroiditis de Hashimoto)

Es el padecimiento inflamatorio más frecuente de la tiroides. Predomina en mujeres con edades entre 30 y 50 años.

Etiología y patogenia

Es de origen autoinmunitario; aparecen múltiples anticuerpos, primero contra tiroglobulina y después contra la fracción microsomática de la célula tiroidea, el coloide, T_4 , T_3 y contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides. Una hipótesis genética sostiene que se asocia a HLA-B8 y HLA-DR5, los cuales pueden predisponer a infección viral o bacteriana que indirectamente produzcan autoanticuerpos. Hay predisposición genética familiar.

La tiroiditis aguda crónica o de Hashimoto es el padecimiento inflamatorio más frecuente de la tiroides. Tiene origen autoinmunitario. Con frecuencia es asintomática o presenta crecimiento tiroideo insidioso sin dolor y puede cursar con hipertiroidismo transitorio.

En la tiroiditis de Hashimoto parece haber un mecanismo autoinmunitario, pues existe alta prevalencia de anticuerpos antimicrosómicos e infiltración linfocítica.

Manifestaciones clínicas

El padecimiento con frecuencia es subclínico. El crecimiento de la glándula es insidioso, lobulado y de consistencia firme, y no produce dolor a la palpación. Puede aparecer hipertiroidismo transitorio.

Datos de laboratorio

Se encuentran anticuerpos antitiroideos (antimicrosómicos y antitiroglobulina).- Los valores de T_3 , T_4 y TSH dependen del estado metabólico. En el gammagrama tiroideo se observa captación difusa y en parches. En caso de sospechar linfoma por la dureza de la glándula deberá efectuarse biopsia por punción con aguja fina.

Tratamiento

Los pacientes asintomáticos con crecimiento tiroideo e hipotiroidismo subclínico (T_4 normal y TSH elevada), lo mismo que aquellos con manifestaciones de hipotiroidismo deben tratarse con L-tiroxina sódica. Cuando hay datos de compresión se requiere cirugía.

Tiroiditis fibrosa invasiva (tiroiditis de Riedel)

Es una forma rara de tiroiditis que se caracteriza por sustitución de tejido tiroideo normal por tejido fibroso. Es más frecuente en mujeres de edad media. El crecimiento es lento y puede producir compresión e invasión de zonas vecinas, causando disfagia, disfonía y ronquera. Los pacientes por lo general son eutiroides. Si la fibrosis es extensa puede aparecer hipotiroidismo. El diagnóstico se establece por biopsia abierta, ya que la dureza de la glándula dificulta hacerlo con aguja.

Tratamiento

Como el crecimiento y la fibrosis de la glándula son asimétricos, el Tratamiento debe ser quirúrgico para aliviar la compresión, la obstrucción y la infiltración. Las recaídas después de la cirugía son raras y el pronóstico es bueno.

LECTURAS RECOMENDADAS

Brostoff J, Scadding GK, Male D, Roitt IM. Clinical immunology. London: Gower Medical Publishing. 1991;7.

Singer PA. Tiroiditis. Clin Med N Amer 1991;75(1):61.

31 ■ Hipertiroidismo

José Hernández Rivera

DEFINICIÓN

El hipertiroidismo es un complejo clínico, bioquímico y fisiopatológico derivado de aumento excesivo de las hormonas tiroideas por hiperactividad tiroidea.

Las causas más frecuentes de hipertiroidismo son enfermedad de Graves-Basedow, bocio multinodular tóxico y bocio uninodular tóxico. Menos común es el hipertiroidismo de origen yatrogénico y por carcinoma tiroideo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas clásicas del hipertiroidismo difícilmente pasan inadvertidas; sin embargo, en los pacientes de edad avanzada los signos y síntomas pueden ser muy sutiles y confundirse con otros estados patológicos.

La piel se mantiene húmeda y caliente como resultado de vasodilatación cutánea, y hay excesiva sudación como resultado del estado hiperdinámico. Los codos se muestran lisos y rosados. Hay eritema palmar, así como hiperpigmentación difusa por hipersecreción de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) secundaria a incremento del ciclo del cortisol. El cabello se vuelve delgado y frías, perdiendo su ondulación. Las uñas se tornan delgadas y quebradizas. Un hallazgo característico son las uñas de Plummer (onicólisis).

Cualquier forma de hipertiroidismo puede producir signos y síntomas oculares, aun sin infiltración. El más característico es la retracción del párpado superior, que deja ver un borde blanco de la esclerótica, lo cual produce la característica expresión de

Enfermedad de Graves-Basedow, bocio multinodular tóxico y bocio uninodular tóxico son las causas más frecuentes de hipertiroidismo. Menos común es el hipertiroidismo de origen yatrogénico y por carcinoma tiroideo

"mirada fija". Aunque el retraso palpebral es común, es difícil de mostrar. Los movimientos palpebrales son espasmódicos y pausados, al parecer como resultado de incremento de la actividad adrenérgica.

Las hormonas tiroideas afectan al sistema cardiovascular en forma directa e indirecta. Los efectos indirectos son resultado de la mayor demanda de oxígeno por incremento del metabolismo en los tejidos periféricos; las resistencias periféricas disminuyen y hay mayor gasto cardíaco por aumento del volumen de contracción y de la frecuencia cardíaca.

Es posible que el efecto estimulante directo de las hormonas tiroideas sobre el corazón esté mediado por alteración del estado de proteínas contráctiles o de la función del retículo sarcoplásmico.

Las palpitaciones o la taquicardia en reposo son una afección común de los pacientes hipertiroideos. La presión del pulso aumenta por incremento de la presión sistólica y disminución de la presión diastólica. La arritmia cardíaca más frecuente (con incidencia estimada de 10%) en los sujetos con tirotoxicosis es la fibrilación auricular. La insuficiencia cardíaca es rara, a menos que exista cardiopatía de base. La frecuencia de la coronariopatía es incierta. El infarto agudo al miocardio es poco común, aunque la tirotoxicosis puede agravar la angina de pecho.

La disnea es un síntoma común y no necesariamente secundario a falla cardíaca. Hay varios factores que pueden contribuir a su presencia, pero el más importante es la debilidad de los músculos respiratorios, lo cual disminuye la capacidad vital.

El efecto tirotóxico más común sobre el sistema digestivo es el aumento de motilidad gástrica con aceleración del vaciamiento y del tránsito intestinal. Las pruebas de funcionamiento hepático muestran elevación de la concentración de fosfatasa alcalina, de las bilirrubinas y, con menor frecuencia, de las transaminasas; asimismo, se observa hipocolesterolemia.

El recuento eritrocitario en la mayoría de los pacientes con tirotoxicosis es normal; sin embargo, la masa eritrocitaria se incrementa por efecto directo de la hormona tiroidea sobre la médula ósea, así como por aumento en la producción de eritropoyetina. Alrededor de 3 % de los pacientes con enfermedad de Graves presentan anemia perniciosa y otro 3 % tienen autoanticuerpos dirigidos contra el factor intrínseco.

El recuento leucocitario es bajo, con disminución de los neutrófilos. Los linfocitos son normales o muestran incremento relativo. En casi 10% de los pacientes hay esplenomegalia, por lo que es común un incremento del timo y los ganglios linfáticos. El recuento plaquetario y los factores de coagulación son normales.

Las alteraciones del sistema nervioso que acompañan siempre a la tirotoxicosis se manifiestan comúnmente en nerviosismo, labilidad emocional e hipercinesia. El nerviosismo se expresa como ansiedad, insomnio, falta de atención y compulsión para mantenerse en movimiento a pesar de sentir fatiga. La labilidad emocional también es prominente, pues los pacientes pierden el control del temperamento sin razón aparente. En ocasiones ocurren trastornos psiquiátricos, reacciones maniaco-depresivas, esquizoides o paranoides.

La hipercinesia es característica del paciente hipertiroideo, el cual sufre temblor distal de manos e incapacidad para mantenerse quieto o en una misma postura. El estado de tirotoxicosis incrementa las crisis convulsivas en los sujetos que las padecen. El apoyo fisiopatológico de tales hallazgos clínicos no es bien conocido; sin embargo, se cree que son resultado de la actividad adrenérgica incrementada.

Los hallazgos musculares más frecuentes son debilidad y fatiga. La miopatía afecta con mayor frecuencia a los varones que a las mujeres; los grupos musculares más dañados son los de las extremidades y el tronco. Se ha observado que cerca de 3% de los pacientes con miastenia gravis sufren enfermedad de Graves, y sólo 1% de los pacientes con esta última presentan miastenia gravis.

La parálisis periódica hipopotasémica que se observa sobre todo en pacientes orientales con tirotoxicosis tiene una frecuencia de 13% en varones y 0.4% en mujeres.

La tirotoxicosis por lo general se asocia a mayor excreción urinaria e intestinal de calcio y fósforo; asimismo, se incrementa la excreción urinaria de hidroxiprolina. La hipercalcemia puede ser tan alta que puede inducir anorexia, náuseas, vómito, poliuria e incluso daño renal. En los pacientes hipertiroideos disminuye la concentración de 25-hidroxicolecalciferol, lo que puede explicar la menor absorción de calcio.

Las hormonas tiroideas afectan al sistema cardiovascular en forma directa e indirecta. Los efectos indirectos son resultado de la mayor demanda de oxígeno por incremento del metabolismo en los tejidos periféricos

Una afección común en pacientes hipertiroideos consiste en palpitaciones o taquicardia en reposo. La presión del pulso aumenta por incremento de la presión sistólica y disminución de la presión diastólica. La arritmia cardíaca más frecuente es la fibrilación auricular

La motilidad gástrica incrementada, con aceleración del vaciamiento y del tránsito intestinal, constituye el efecto tirotóxico más común del sistema digestivo

Labilidad emocional e hipercinesia, con ansiedad, insomnio y falta de atención, son alteraciones del sistema nervioso asociadas a tirotoxicosis

La población oriental muestra incremento importante de la parálisis periódica hipopotasémica

Se observa que la actividad de la renina plasmática se incrementa y la sensibilidad a la angiotensina II disminuye

El metabolismo energético y la producción de calor aumentan, con intolerancia a este último. Se eleva la síntesis y la degradación de proteínas, con evidente equilibrio nitrogenado negativo, pérdida de peso y leve hipoalbuminemia

En la enfermedad de Graves concurren manifestaciones de tirotoxicosis y crecimiento tiroideo difuso, y a veces oftalmopatía, dermatopatía, dedos en palillo de tambor y cambios ungueales

En algunas familias se observa cierta predisposición genética para las enfermedades tiroideas, pues se ha observado mayor prevalencia de éstas, incluyendo la enfermedad de Graves

La transformación metabólica derivada hacia inactivación del cortisol está acelerada; esto incluye reducción del anillo A, seguida rápidamente por conjugación y oxidación del grupo 11-hidroxilo a un grupo ceto, debido a la actividad incrementada de la deshidrogenasa de 11-beta-hidroxiesteroide. Como resultado de este cambio se acelera la utilización de cortisol; sin embargo, el índice de secreción también está incrementado, por lo que el valor sérico permanece normal. La actividad de la renina plasmática está incrementada, y la sensibilidad a la angiotensina II está disminuida.

La tirotoxicosis en edad temprana está vinculada a retraso en la maduración sexual. Se mencionan trastornos de la libido y disfunción menstrual en la mujer. Disminuye la fertilidad y aumenta el índice de abortos cuando se logra la concepción.

Ocurren alteraciones cuantitativas y cualitativas en el metabolismo de los esteroides gonadales. Con respecto de las primeras, la tirotoxicosis se acompaña de gran incremento de la concentración de globulina que se fija a la testosterona, y como resultado aumenta la concentración sérica de testosterona, dehidrotestosterona y estradiol. En cuanto a las alteraciones cualitativas, la tirotoxicosis favorece el metabolismo del estradiol por la vía de la 16-alfa-hidroxilación, lo que da por resultado la formación de 2-hidroxiestrone y sus derivados; la 2-metoxiestrone está incrementada, en tanto que la formación de estriol disminuye.

Hay incremento del metabolismo energético y de la producción de calor, con intolerancia a este último. La síntesis y la degradación de proteínas aumentan, con evidente equilibrio nitrogenado negativo, pérdida de peso y leve hipoalbuminemia.

La concentración sérica de insulina aumenta, lo que sugiere la existencia de antagonismo, que se agrava en los pacientes con diabetes mellitus. La síntesis y la degradación de colesterol y triglicéridos se incrementan, lo cual condiciona la elevación sérica de ácidos grasos libres y glicerol, con la consecuente disminución de colesterol y triglicéridos.

ENFERMEDAD DE GRAVES

La mayoría de los pacientes hipertiroideos sufren de enfermedad de Graves, cuyo diagnóstico es sencillo; no obstante, en algunos casos el cuadro clínico puede ser sutil e incluso confuso, sobre todo cuando intervienen algunas de las causas menos comunes de hipertiroidismo.

La enfermedad de Graves es un complejo sindrómico en el que concurren manifestaciones de tirotoxicosis, crecimiento tiroideo difuso y, en una pequeña proporción de pacientes, oftalmopatía, dermatopatía, dedos en palillo de tambor y cambios ungueales (acropaquia).

Etiopatogenia

Parecería lógico que la hiperreactividad tiroidea de la enfermedad de Graves fuera secundaria a incremento de la concentración sérica de la hormona estimulante del tiroides; sin embargo, desde 1956, Adams y Purves encontraron una sustancia que denominaron estimulador tiroideo de acción prolongada (LATS, *long-acting thyroid-stimulating*) por su efecto sobre el tiroides de animales de experimentación. En estudios subsecuentes se encontró que esta sustancia, un anticuerpo de estructura semejante a IgG, se dirigía contra el receptor para TSH sobre la célula folicular, manteniendo una estimulación tiroidea sostenida. Hay cierta predisposición genética para las enfermedades tiroideas, ya que se ha observado mayor prevalencia de éstas, incluyendo la enfermedad de Graves, en ciertas familias.

Entre los haplotipos identificados para la enfermedad de Graves están los siguientes: HLA-B8 en individuos de raza blanca, HLA-BW46 en chinos, HLA-BW35 en japoneses; de particular importancia es el HLA-DR3 en individuos de raza blanca, el cual aumenta la frecuencia de la enfermedad de Graves y puede afectar la respuesta al tratamiento.

Prevalencia

La prevalencia de la enfermedad de Graves es incierta, pero se estima que ocurre en cerca de 0.4% de la población en Estados Unidos y en 2.7% de la población inglesa, con una tasa anual de dos casos por cada mil habitantes. De su incidencia en México no hay datos precisos.

Evolución natural

El paciente con hipertiroidismo no tratado puede mejorar solo y regresar a la normalidad, e incluso con el tiempo progresar a hipotiroidismo; sin embargo, en algunos casos puede sufrir una crisis y morir. No hay estudios recientes adecuados sobre la evolución natural de este padecimiento; sin embargo, con base en reportes antiguos, Wilson estableció que alrededor de 33% de los enfermos se definen dentro de cada categoría. En clínica se ha reconocido que los sujetos con enfermedad leve, bocio pequeño y antecedentes de hipertiroidismo breve tienen la tasa más elevada de curación espontánea, pero ninguno de esos factores es predictivo. Sucede lo mismo con las mediciones de laboratorio, que resultan poco específicas y de baja sensibilidad para determinar la evolución del paciente hipertiroides. En resumen, una proporción de pacientes presentó mejoría espontánea, pero esta circunstancia no puede establecerse *a priori*; por tanto se recomienda iniciar siempre el Tratamiento excepto cuando no haya síntomas.

Fisiopatología

En los pacientes con bocio tóxico difuso, todos los aspectos de la función tiroidea son anormales, por lo que ocurren trastornos en la regulación de la función tiroidea, cambios en la concentración, unión y metabolismo de las hormonas tiroideas, y manifestaciones de tirotoxicosis en tejidos periféricos.

Los mecanismos de regulación normales en la enfermedad de Graves son rebasados por inmunoglobulinas estimuladoras anormales. La hiperfunción tiroidea resultante deriva de supresión de la secreción de TSH, que se refleja en una concentración sérica baja o indetectable, y en respuesta inadecuada a la hormona liberadora de tirotrófica (TRH). En pacientes con enfermedad de Graves eutiroidea y en sujetos con bocio tóxico difuso en remisión también puede observarse una TSH basal reducida y respuesta a la TRH disminuida.

Con frecuencia se utiliza erróneamente el término "autonomía funcional" para explicar que la función tiroidea es independiente de la estimulación de TSH; por lo contrario, la verdadera autonomía funcional se observa cuando la función tiroidea es capaz de mantener un estado normal o incrementado en ausencia de estimulación, no sólo de TSH sino también de otros estimuladores tiroideos. En la enfermedad de Graves no hay función tiroidea autónoma, sino respuesta a un estimulador tiroideo anormal. Con respecto de la función tiroidea *per se*, la enfermedad de Graves deriva en hipersecreción de hormonas tiroideas. Hay incremento marcado en el aclaramiento de yodo por el tiroides, que va de valores normales (6 a 7 ml/mln) a tan altos como 2 L/mln en casos extremos. Como resultado, tanto la captación de yodo radiactivo por el tiroides como el consumo absoluto de yodo se incrementan. El producto más abundante de secreción de la glándula tiroides es la tiroxina (T_4); sin embargo, la relación entre ésta y la triyodotironina (T_3) se desequilibra, lo cual refleja sobreproducción desproporcionada de T_3 .

La interacción hormona tiroidea-proteínas en plasma se altera, y la proporción de T_4 y T_3 libres o no unidas se incrementa como resultado de una leve disminución de la concentración de globulina que se fija a tiroxina, así como del incremento en la concentración de T_4 . La conversión de T_4 a T_3 se eleva.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad de Graves se manifiesta por lo común en el tercero y cuarto decenios de la vida por un complejo sindrómico caracterizado por bocio difuso, tirotoxicosis,

Los mecanismos de regulación normales en la enfermedad de Graves son rebasados por inmunoglobulinas estimuladoras anormales. La hiperfunción tiroidea resultante deriva de supresión de la secreción de TSH y de una respuesta inadecuada a la hormona liberadora de tirotrófica

En la enfermedad de Graves no hay función tiroidea autónoma, sino respuesta a un estimulador tiroideo anormal. La enfermedad de Graves da lugar a hipersecreción de hormonas tiroideas

Entre los 30 y 40 años de edad puede manifestarse la enfermedad de Graves a través de un complejo sindrómico que se caracteriza por bocio difuso, tirotoxicosis, oftalmopatía infiltrativa y a veces dermopatía infiltrativa

En casi todos los pacientes con enfermedad de Graves es evidente la oftalmopatía infiltrativa; sin embargo, el ultrasonido ocular revela cambios como infiltración de músculos extraoculares e incremento de la grasa retroocular

oftalmopatía infiltrativa y en ocasiones dermopatía infiltrativa. El paciente con hipertiroidismo "apático" o "enmascarado" plantea un problema diagnóstico particular; esto es por motivos aún desconocidos, estos sujetos (casi siempre de edad avanzada) son prácticamente asintomáticos y pueden manifestar la enfermedad sólo por debilidad muscular, pérdida de peso o simplemente por insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular.

Al inicio de este capítulo se mencionaron las manifestaciones clínicas propias de la hiperreactividad tiroidea. La incidencia de los signos y síntomas que la acompañan se expresa en el cuadro 31-1.

La oftalmopatía infiltrativa es clínicamente evidente en cerca de 50% de los pacientes; sin embargo, el ultrasonido ocular revela cambios como infiltración de músculos extraoculares e incremento de la grasa retroocular en casi todos los pacientes con enfermedad de Graves. El síntoma temprano es irritación ocular.

La principal manifestación de oftalmopatía es el exoftalmos; si es prominente puede acompañarse de sensación de presión retroocular. Los pacientes duermen con los ojos abiertos, condición denominada lagofthalmos. Hay visión doble, disminución de la agudeza visual e incluso pérdida de la visibilidad. El exoftalmos puede ser tan grave que condicione subluxación ocular y úlceras corneales por cierre palpebral incompleto, favoreciendo incluso la presencia de panoftalmítis.

Exámenes de laboratorio

El objetivo general de las pruebas de laboratorio es valorar el estado tiroideo del paciente, el cual depende de los efectos metabólicos de las hormonas tiroideas sobre diversos tejidos blanco.

La prueba ideal para valorar el estado tiroideo debe medir directamente las acciones de la hormona tiroidea, o al menos sus concentraciones tisulares (hísticas). De los exámenes actuales, el que más se acerca a ese prototipo es la medición de las concentraciones séricas de TSH. El incremento o la disminución leve de las hormonas tiroideas, en particular de tiroxina libre (FT₄, *free-thyroxine*), desencadena un cambio inverso cerca de 10 veces mayor o menor de liberación de TSH hipofisaria. Esto convierte a la TSH en un indicador extremadamente sensible del estado tiroideo. Durante los últimos 20 años se han establecido por lo menos dos métodos para determinación sérica de TSH: el análisis inmunométrico, que con mucho es el estudio más sensible y de mayor especificidad, y el radioinmunoanálisis.

Otra prueba aplicable de gran sensibilidad es la medición de FT₄, que tiene gran importancia en la retroalimentación negativa de hormonas tiroideas sobre la hipófisis y

La TSH es un indicador en extremo sensible del estado tiroideo

Cuadro 31-1. Incidencia de signos y síntomas de tirotoxicosis

Síntomas	%	Signos	%
Nerviosismo	99	Taquicardia	100
Sudación excesiva	91	Bocio	100
Hipersensibilidad al calor	89	Cambios cutáneos	97
Palpitaciones	89	Temblores	97
Fatiga	88	Bocio difuso	77
Pérdida de peso	85	Signos oculares	71
Taquicardia	82	Fibrilación auricular	10
Disnea	75	Esplenomegalia	10
Temblores	70	Ginecomastia	10
Incremento del apetito	65	Palmas hepáticas	8
Trastornos oculares	54		
Debilidad de piernas	35		
Hiperdefecación (sin diarrea)	33		
Diarrea	23		
Anorexia	9		
Estreñimiento	4		
Ganancia de peso	2		

se correlaciona bien con las concentraciones séricas de TSH. Lo más importante es que en muchos estudios se ha demostrado que la comparación de FT_4 con la T_4 total es el mejor indicador del estado tiroideo. La medición de FT_4 por inmunoanálisis tiene gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de hipertiroidismo, con una exactitud de 90 a 100 por ciento.

La triyodotironina tiene una actividad metabólica tres veces mayor que la tiroxina, y media casi todas las acciones de las hormonas tiroideas a nivel molecular. Sin embargo, la medición de T_3/FT_3 sérica sólo sirve como prueba adjunta de segunda línea, aunque puede resultar útil en el diagnóstico de tirotoxicosis por T_3 y en la confirmación de formas menos frecuentes de hipertiroidismo.

Diagnóstico

El diagnóstico de hipertiroidismo (fig. 31-1) es clínico y debe confirmarse mediante exámenes de laboratorio y gabinete. La TSH sérica no detectable y la FT_4 alta establecen o confirman el diagnóstico de hipertiroidismo. La gammagrafía tiroidea o las pruebas de captación de yodo radiactivo (RAIU, *radioactive iodine uptake*) son útiles para complementar el diagnóstico diferencial al menos de las formas más frecuentes de hipertiroidismo. Si la RAIU es subnormal, debe considerarse la presencia de formas transitorias de hipertiroidismo, como etapas tempranas de tiroiditis subaguda, tiroiditis linfocítica "silenciosa" y tiroiditis posparto.

La TSH sérica subnormal o indetectable y la FT_4 normal se vigilan mejor mediante valoración de T_3/FT_3 a fin de diferenciar tirotoxicosis por triyodotironina de hipertiroidismo subclínico. Los incrementos de TSH sérica y de hormonas tiroideas libres cuando el estado clínico parece eutiroideo o hipertiroidismo pueden obedecer a un resultado falso de TSH a consecuencia de anticuerpos contra ratón en el suero del enfermo. Si se encuentran FT_3 y FT_4 altas con TSH normal o elevada, lo conducente es efectuar pruebas para autoanticuerpos contra T_4 y T_3 antes de emprender un estudio extenso en busca de resistencia generalizada a la hormona tiroidea.

La medición de FT_4 es una prueba de gran sensibilidad de importancia en la retroalimentación negativa de hormonas tiroideas sobre la hipófisis

La medición de T/FT , sérica sólo sirve como prueba adjunta de segunda línea, aunque resulta útil en el diagnóstico de tirotoxicosis por T ,

El diagnóstico de hipertiroidismo es clínico y se confirma mediante exámenes de laboratorio y gabinete. La TSH sérica no detectable y la FT_4 alta también establecen o confirman dicho diagnóstico

Tratamiento

Puede dirigirse a la causa del hipertiroidismo, a la hipersecreción tiroidea o a las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo.

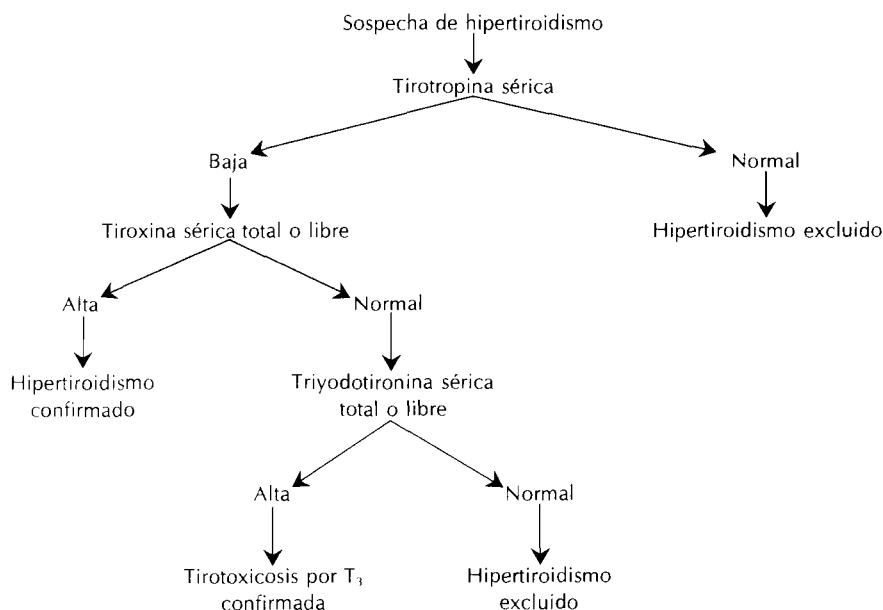


Fig. 31-1. Método de investigación en caso de sospecha de hipertiroidismo.

Metimazol, carbimazol y propiltiouracilo son las piedras angulares en el Tratamiento del hipertiroidismo

la terapéutica inicial del hipertiroidismo consiste en metimazol, 10 a 20 mg/día, o propiltiouracilo, 75 a 100 mg c/8 h

Los bloqueadores beta sirven como auxiliares, dirigidos principalmente a disminuir la sintomatología por tirotoxicosis, pues no afectan la síntesis ni la secreción de hormonas tiroideas

El Tratamiento con yodo radiactivo (^{131}I) tiene un alto índice de remisión y baja incidencia de recidivas

La cirugía se reserva para enfermos que rechazan el Tratamiento con yodo radiactivo, para aquellos con síntomas de compresión y para manejo estético

Los fármacos antitiroideos metimazol, carbimazol y propiltiouracilo son las piedras angulares en el Tratamiento del hipertiroidismo. Sus principales acciones son inhibir la organificación del yoduro y el acoplamiento de yodotiroxina, así como disminuir la síntesis de hormonas tiroideas. El propiltiouracilo inhibe además la monodesyodación periférica de T_4 a T_3 . Como el metimazol es el metabolito activo del carbimazol, y la conversión de carbimazol a metimazol es completa, sus efectos y dosis son equiparables. Estos fármacos también reducen las concentraciones séricas del anticuerpo receptor tirotrófico e incrementan la actividad de células T supresoras, lo que sugiere cierto efecto inmunosupresor.

Si la tolerancia es buena se mantiene la terapéutica. El metimazol es más efectivo que el propiltiouracilo, disminuye con mayor rapidez las concentraciones de T_3 y T_4 , y es mejor aceptado por su menor riesgo de producir agranulocitosis.

El Tratamiento se inicia con 10 a 20 mg/día de metimazol o 75 a 100 mg c/8 h de propiltiouracilo. La dosis se reduce en cuatro a seis semanas si hay mejoría clínica y bioquímica, y se ajusta cada cuatro a seis semanas para mantener una secreción tiroidea normal y dejar la dosis mínima de sostén después de tres meses. Dado que la concentración sérica de tirotrófico puede permanecer baja durante semanas o meses después de que T_3 y T_4 han retornado a la normalidad, la medición sérica de tirotrófico durante esta fase del Tratamiento es de poca utilidad.

Ocurren efectos secundarios graves en tres de cada mil pacientes. La complicación más delicada es la agranulocitosis por propiltiouracilo independientemente de la dosis y el tiempo de Tratamiento, pero con metimazol se requieren dosis altas para condicionar dicho efecto. Hay recuperación en las primeras dos a tres semanas posteriores a la suspensión del medicamento. La agranulocitosis es una contraindicación absoluta para el Tratamiento con antitiroideos. Otras complicaciones menos frecuentes son ictericia, hepatitis y lupus medicamentoso o iatrogénico.

Los bloqueadores beta se utilizan como Tratamiento adjunto dirigidos principalmente a disminuir la sintomatología por tirotoxicosis, ya que tales fármacos no afectan la síntesis ni la secreción de hormonas tiroideas. A pesar de sus diferentes características farmacológicas, tanto propranolol como metoprolol, atenolol y nadolol son efectivos para pacientes hipertiroides, aunque los dos últimos conservan ciertas ventajas por su posología diaria única.

Los yoduros inorgánicos, como el lugol, inhiben la liberación de hormonas tiroideas durante días o semanas; sin embargo, no son un Tratamiento recomendado, salvo como preparación para cirugía.

La terapéutica con yodo radiactivo (^{131}I) tiene alto índice de remisión y baja incidencia de recidivas; la dosis recomendada es de 5 a 10 mCi y resulta más útil que el cálculo de la misma, ya que esto incrementa los costos y no mejora el índice de respuesta. Algunos clínicos prefieren dosis tan altas como 15 mCi para llevar al enfermo a un estado de hipotiroidismo; sin embargo, no se ha demostrado una clara ventaja comparativa respecto de las dosis recomendadas. En el caso raro de no lograr la remisión del hipertiroidismo a los seis meses se administra una nueva dosis de ^{131}I , con lo cual casi siempre se consigue ese objetivo.

El Tratamiento quirúrgico se reserva para aquellos enfermos que rechazan la terapéutica con yodo radiactivo, para los casos en que existan síntomas de compresión y para manejo estético. Antes de efectuar la tiroidectomía subtotal debe controlarse la tirotoxicosis para evitar la crisis de este trastorno. El manejo preoperatorio incluye la administración de metimazol combinado con yodo potásico (6 mg tres veces al día durante 10 días), o terapéutica corta con propranolol solo o combinado con yodo potásico. Las complicaciones más frecuentes de la cirugía tiroidea son daño al nervio laríngeo recurrente, hipoparatiroidismo secundario y sangrado en cuello; afortunadamente son poco comunes. La recaída del hipertiroidismo ocurre en 10% de los pacientes, con mayor frecuencia después de cinco años de la cirugía, pero cerca de 40% de las remisiones suceden incluso 30 años después.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Franklyn J. The Management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994;330(4): 1731.
 Greenspan F. Enfermedades tiroideas. *Clin Med Nort* 1991 ;75:1.
 Klein T. Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Int Med* 1994; 121:281.

32 ■ Hipotiroidismo

Fernando Suárez Sánchez

DEFINICIÓN

Hipotiroidismo es la situación clínica derivada de aporte inadecuado de hormonas tiroideas activas a los tejidos periféricos. El término implica disminución de la producción de hormonas en la glándula tiroides, aunque en algunos individuos eutiroides la hormona tiroidea más activa es producida en los tejidos periféricos. No obstante, este proceso puede inhibirse en diversas situaciones anormales que se denominan síndrome de triyodotironina (T_3) baja. Todo ello posibilita que el aporte de hormonas tiroideas activas a los tejidos sea inadecuado y que las funciones dependientes de ellas se depriman, aun en ausencia de lesión en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Como quiera que sea, hasta el momento no se sabe si el síndrome de T_3 baja se vincula con las anomalías metabólicas que produce la insuficiencia de hormonas tiroideas, y por ello no se le considera como una variedad de hipotiroidismo. El diagnóstico clínico de hipotiroidismo resulta difícil cuando es leve o de corta duración, ya que las manifestaciones clínicas de ausencia o deficiencia de hormonas tiroideas están condicionadas por su importancia y duración, además de que en estos casos las alteraciones funcionales anteceden con mucho a las estructurales.

El hipotiroidismo leve o de corta duración es difícil de diagnosticar en clínica, pues las manifestaciones de ausencia o deficiencia de hormonas tiroideas dependen de la importancia y duración de la misma.

HISTORIA NATURAL (EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA)

El hipotiroidismo inicia casi siempre de manera insidiosa, por lo que es difícil su diagnóstico clínico temprano. Las manifestaciones clásicas del hipotiroidismo pueden tardar meses o años en aparecer, y en no pocas ocasiones pasan inadvertidas en el grupo social o familiar del enfermo. La instalación lenta del estado hipotiroideo se debe al largo tiempo que requiere el desarrollo de hipofunción glandular, y a la lentitud con que se manifiestan los síntomas una vez que se ha producido la insuficiencia tiroidea completa. No sucede lo mismo después de tiroidectomía total o cuando el hipotiroidismo es producido por interrupción del Tratamiento en enfermos hipotiroideos por falta de tiroides, casos en que las manifestaciones clínicas son mucho más tempranas por la gran disminución del metabolismo basal. En estos enfermos hay manifestaciones claras de mixedema en término no mayor de tres meses.

El estado hipotiroideo de instalación lenta se debe al largo tiempo que requiere el desarrollo de hipofunción glandular y a la lentitud con que se manifiestan los síntomas.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Es bien conocido el gran impulso que el escrutinio neonatal del hipotiroidismo ha dado a la salud pública, pues gracias a ese programa se ha detectado la alta frecuencia del problema. La extraordinaria relación de costo-beneficio de estos programas compensa su elevado consumo de recursos financieros, ya que posibilita el Tratamiento oportuno de muchos enfermos. Lo anterior también es válido para poblaciones de individuos de edad avanzada en las cuales los estudios epidemiológicos han mostrado alta frecuencia de hipotiroidismo, a tal grado que los programas de detección en ancianos están plenamente justificados desde los puntos de vista médico y social.

Los estudios epidemiológicos en individuos de edad avanzada han demostrado alta frecuencia de hipotiroidismo, por lo que están plenamente justificados los programas de detección en ancianos.

FISIOPATOLOGÍA

Puede haber producción deficiente de hormonas tiroideas debido a numerosas anomalías estructurales y funcionales que dan lugar al hipotiroidismo; sin embargo, en

Las causas de hipotiroidismo pueden ser tres: las debidas a pérdida o atrofia del tejido tiroideo; las ocasionadas por estimulación insuficiente de una glándula intrínsecamente normal como resultado de enfermedad hipotalámica o hipofisaria, y las que se, asocian a bociogénesis compensatoria como resultado de biosíntesis hormonal defectuosa

términos generales, las causas de ese estado clínico pueden clasificarse en tres grandes grupos: 1) las que producen hipotiroidismo por pérdida o atrofia del tejido tiroideo (hipotiroidismo tiroprivo), como intervención quirúrgica para extirpar la glándula o parte de la misma, hipotiroidismo idiopático y cretinismo esporádico (aplasia o displasia tiroidea); 2) las que ocasionan hipotiroidismo por estimulación insuficiente de una glándula intrínsecamente normal como resultado de enfermedad hipotalámica o hipofisaria (hipotiroidismo trofoprivo), como síndrome de Sheehan y enfermedades de la hipófisis o del hipotálamo, y 3) las que se asocian a bociogénesis compensatoria como resultado de biosíntesis hormonal defectuosa (hipotiroidismo bocioso), como tiroiditis de Hashimoto, deficiencia endémica de yodo, agentes antitiroideos (ácido para-aminosalicílico, fenilbutazona, resorcinol, litio, plantas crucíferas, mandioca), bocio e hipotiroidismo por yoduro, defectos hereditarios en la biosíntesis y acción de las hormonas, y resistencia periférica a las hormonas tiroideas. El origen trofoprivo es causa de 5% de los casos de hipotiroidismo; el tiroprivo y el bocioso comprenden el restante 95 por ciento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al hipotiroidismo intenso que comienza en la infancia se le llama cretinismo; su característica clínica preponderante es el retraso del desarrollo, tanto mental como físico. Estas alteraciones son ya irreversibles cuando se manifiestan, por lo que se considera de gran importancia el escrutinio neonatal de las concentraciones séricas de tiroxina (T₄) y de hormona estimulante del tiroides. Al hipotiroidismo que comienza en la infancia tardía se le llama hipotiroidismo juvenil; en este caso afecta el crecimiento y la maduración sexual, provocando enanismo y retraso en la aparición de la pubertad. El rendimiento intelectual de estos enfermos es deficiente, aunque nunca tan grave como el que se observa en el cretino.

El cuadro clínico del hipotiroidismo puede variar desde estados leves de la enfermedad, en los que puede pasar inadvertida, hasta el mixedema completamente desarrollado. Por lo general, las manifestaciones clínicas de este padecimiento tardan meses o años en aparecer debido principalmente a la progresión lenta de la hipofunción glandular.

Los datos clínicos iniciales son variables e inespecíficos, pero casi siempre hay signos de gran debilidad, fatiga, intolerancia al frío, estreñimiento, dolor de cabeza, sequedad de la piel, disminución de la libido y menorragia. Es común que el enfermo manifieste somnolencia y lentitud en las actividades intelectuales y motoras; se vuelve apático y muestra poco interés en su entorno. Las uñas se vuelven quebradizas, el cabello se cae y los párpados se edematizan; la voz se enronquece, la capacidad auditiva se pierde gradualmente, y aunque el apetito disminuye hay tendencia a aumento de peso. La hipotermia es característica de los hipotiroideos, y con frecuencia se observa retardo en la producción de los reflejos tendinosos profundos. En ancianos puede aparecer demencia, que a veces se diagnostica erróneamente como demencia senil. También son frecuentes las reacciones psiquiátricas, en particular las de tipo paranoide o depresivo. Cuando la enfermedad progresa aparecen bradilalia, disminución del sentido del gusto y del olfato, disnea, dolor anginoso, derrames en las cavidades pleurales, peritoneal y pericárdica, cardiomegalia y bradicardia.

Estas manifestaciones clínicas pueden ser evidentes, aunque en muchas circunstancias predominan las referentes a algún órgano, aparato o sistema. Si el enfermo no es tratado, puede permanecer en las condiciones descritas durante muchos años, hasta que el mixedema conduce al coma y la muerte.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Suele haber anemia, por lo general macrocítica, debido a la anemia perniciosa concomitante, o microcítica hipocromica por deficiencia de hierro en mujeres con menorragia.

Aunque la tasa de metabolismo basal se encuentra disminuida en todas las variedades de hipotiroidismo, quizá sea el dato menos digno de confianza (sobre todo en lactan-

El cuadro clínico del hipotiroidismo puede variar desde mixedema completamente desarrollado hasta estados leves de la enfermedad

tes y niños), en tanto que la disminución de la concentración sérica de hormonas tiroideas es el mejor índice de baja actividad tiroidea. Debido a la síntesis preferencial de T_3 por el tiroides que se encuentra bajo la influencia de concentraciones elevadas de TSH, la concentración sérica de T_4 disminuye (por lo general a menos $3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) con mayor rapidez que la de T_3 .

Es muy importante diferenciar entre el hipotiroidismo que se produce por falla intrínseca del tiroides y el que resulta de secreción insuficiente de TSH; esto implica conocer la concentración sérica de esta hormona, la cual se eleva siempre en caso de falla intrínseca del tiroides y disminuye en el hipotiroidismo trofoprivo.

El colesterol sérico a menudo se halla por arriba de $300 \text{ mg}/100 \text{ ml}$, aunque en el cretinismo esta circunstancia aparece hasta la infancia tardía. La elevación del colesterol plasmático se observa con mayor frecuencia en el hipotiroidismo primario, y es menos común en el secundario (la reducción del mismo por terapéutica tiroidea es un indicador sensible).

La captación de yodo radiactivo es muy baja en los individuos atiroideos (menor de 10% en 24 horas), pero puede estar elevada en los cretinos bociosos, aunque el yodo no se encuentra unido en la glándula y es liberado. El incremento de la captación de ^{131}I y de T_4 después de la administración de 10 a 20 unidades de hormona tirotrópica (administrada durante varios días) es indicativo de hipotiroidismo secundario más que de mixxedema primario.

En algunos pacientes se descubren compuestos yodados anormales circulantes y defectos enzimáticos en la producción de hormona tiroidea y en su liberación. Otras enzimas, como creatinfosfocinasa, transaminasa glutámlca oxalacética y deshidrogenasa láctica, suelen estar aumentadas en los individuos hipotiroideos.

También se pueden encontrar en circulación anticuerpos para los constituyentes tiroideos, cuyos títulos (antimicrosómicos y antitiroglobulina) están elevados en pacientes con tiroiditis de Hashimoto y mixxedema idiopático primario.

Los 17-hidroxiesteroides y los 17-cetosteroides en la orina están bajos, pero el cortisol plasmático es normal, a no ser que el paciente tenga al mismo tiempo enfermedad de Addison autoinmunitaria, o bien que el hipotiroidismo sea secundario a enfermedad de la hipófisis con insuficiencia suprarrenal concomitante.

Algunos enfermos con hipotiroidismo primario muestran prolactina sérica elevada, tal vez por hipersecreción de hormona liberadora de tirotróPina hipotalámlca.

Otro dato importante es el retardo en la maduración esquelética. En el examen radiológico es posible encontrar disgenesia epifisaria, además de cierto retraso en el cierre de los cartílagos de crecimiento; también puede encontrarse ensanchamiento de la corteza en los huesos largos, ausencia de senos craneales y retardo de la dentición. Es muy frecuente que la edad ósea se halle retrasada respecto de la cronológica.

El hipotiroidismo debe diferenciarse del producido por falla intrínseca del tiroides y el resultante de secreción insuficiente de TSH, por lo cual debe conocerse la concentración sérica de esta hormona

En pacientes con tiroiditis de Hashimoto y mixxedema idiopático primario se hallan en circulación anticuerpos para los constituyentes tiroideos, cuyos títulos (antimicrosómicos y antitiroglobulina) están elevados

La hipersecreción de hormona liberadora de tirotróPina hipotalámlca en algunos enfermos con hipotiroidismo primario puede dar lugar a elevación de la prolactina sérica

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se debe sospechar hipotiroidismo en pacientes con enfermedades graves, sobre todo en ancianos en quienes la concentración sérica de T_3 sea baja, por lo regular debido a disminución de la generación periférica de T_3 a partir de T_4 . En los pacientes muy graves, la concentración sérica de T_4 también puede estar baja debido al rápido aclaramiento de la T_4 producida por disminución de la ligadura de hormonas tiroideas. Las pruebas de captación de T_3 *in vitro* pueden estar ligeramente aumentadas, aunque los valores del índice de T_4 libre estén por debajo de los normales. Esto, junto con la falta de incremento de la concentración sérica de TSH, es útil para diferenciar un enfermo grave, pero eutiroideo, de uno hipotiroideo tiroprivo.

El cuadro clínico del mixxedema totalmente desarrollado es tan característico que ocasiona pocas dudas diagnósticas, pero hay formas menos floridas en las que es necesario diferenciar el hipotiroidismo de otras alteraciones en las que el aspecto del paciente puede ser similar, situación que se presenta con mayor frecuencia en las personas de edad avanzada. Estos enfermos pueden mostrar lentitud en la actividad física y mental, piel seca, pérdida de cabello y caída de la cola de las cejas, las cuales al ser manifestaciones de disminución del flujo hormonal hacia los tejidos orientan al diagnóstico de hipotiroidismo. La lengua engrosada puede confundirse con la provocada por amiloido-

Las manifestaciones del mixxedema totalmente desarrollado son peculiares y dejan pocas dudas diagnósticas, aunque hay formas menos floridas que deben diferenciar el hipotiroidismo de otras alteraciones en las cuales el aspecto del paciente puede ser similar, sobre todo en personas de edad avanzada

sis primaria. La concentración sérica de T_4 puede ser moderadamente baja como consecuencia de la conversión periférica de T_4 reducida, como se explicó antes. En todos los estados de neurastenia, en las alteraciones menstruales en las que no se puede demostrar afección pélvica, en los aumentos inexplicables de peso y en la anemia debe considerarse el hipotiroidismo moderado para el diagnóstico diferencial.

También debe tenerse en cuenta el mixedema en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia cardíaca que no responde a los diuréticos ni a la digital, en la hiperlipemia idiopática y en las ascitis inexplicables; para ello es importante recordar que los derrames mixedematosos tienen alto contenido proteínico. Los enfermos con insuficiencia renal crónica presentan anorexia, torpeza, edema palpebral, aspecto cretino y anemia que pueden sugerir hipotiroidismo, pero en ellos existe retinopatía, uremia, alteraciones en el análisis de orina e hipertensión arterial que diferencian con claridad ambas enfermedades. No sucede lo mismo con los enfermos que cursan con síndrome nefrótico en los que el diagnóstico diferencial suele ser más difícil debido a la palidez cética, el edema, la hipercolesterolemia y el hipermetabolismo; además, aunque la concentración sérica de T_4 con frecuencia está disminuida, la de TSH no está elevada. En los enfermos con anemia perniciosa, la coloración amarillenta de la piel, las alteraciones psiquiátricas y las hipoestesias en las extremidades pueden semejar hipotiroidismo, y en los enfermos hipotiroideos, la aclorhidria resistente a la histamina y la macrocitosis pueden sugerir la existencia de anemia perniciosa; sin embargo, esta confusión clínica e inmunológica entre el hipotiroidismo primario y la anemia perniciosa es rara, y cuando hay anemia perniciosa sola el enfermo no presenta las alteraciones clínicas ni de pruebas de laboratorio específicas de hipofunción tiroidea.

El cretinismo se confunde con frecuencia con el síndrome de Down porque se acompaña de retraso mental y talla corta, aunque los niños con síndrome de Down pocas veces presentan retardo del desarrollo óseo. El niño con síndrome de Down es más activo, y el análisis de los cromosomas revela la trisomía 21 o translocación 15 21. En el mongolismo nunca se encuentra disgenesia epifisaria, y las pruebas de función tiroidea son normales. El enanismo del cretino o del hipotiroideo juvenil se diferencia del producido por otras causas, como el hipopituitarismo, el raquitismo y la acondroplasia, en que se acompaña de retraso mental y otras manifestaciones de hipotiroidismo, como edad ósea retrasada y disgenesia epifisaria. El médico puede evitar que un enfermo dudoso desarrolle cretinismo manifiesto mediante una prueba con tiroides. El tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas restaura el crecimiento en el enano hipotiroideo, pero es ineficaz en otros tipos de enanismo. La disgenesia de la epífisis femoral se parece a la de la enfermedad de Legg-Perthes, pero en ésta la función tiroidea es normal.

El análisis de TSH es de gran ayuda para distinguir entre hipotiroidismo primario e hipotiroidismo hipofisario, diferenciación de gran importancia para descartar lesión hipofisaria y vigilar muy de cerca el Tratamiento de estos enfermos con hormona tiroidea para evitar posibles crisis suprarrenales. Los estudios de captación de yodo radiactivo, antes y después de la administración de TSH, son útiles para determinar si existe o no la glándula tiroidea.

COMPLICACIONES

Los individuos hipotiroideos muestran gran susceptibilidad a las infecciones, por lo que es necesaria la vigilancia estrecha de esta posible complicación. También se ha descrito la presencia de megacolon en pacientes con hipotiroidismo crónico. No obstante, las complicaciones que padecen los enfermos con hipotiroidismo se deben en particular a las afecciones coronarias avanzadas y a la insuficiencia cardíaca de tipo congestivo que desencadena la terapéutica tiroidea demasiado intensa. El Tratamiento tiroideo del mixedema hipofisario raras veces precipita una crisis suprarrenal. El hipotiroidismo es una causa aceptada de infertilidad que a menudo responde a la medicación tiroidea. En casos no tratados puede ocurrir crecimiento de la silla turca e incluso tumores secretores de TSH bien definidos que disminuyen de tamaño mediante Tratamiento de reposición con tiroides.

En el mixedema grave puede observarse hiponatremia refractaria, tal vez debida a secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH), aunque recientemente se ha

El cretinismo a menudo se confunde con el síndrome de Down porque se acompaña de retraso mental y talla corta; sin embargo, los niños con síndrome de Down pocas veces presentan retardo del desarrollo óseo

Los individuos hipotiroideos presentan gran susceptibilidad a las infecciones, por lo que es necesaria la vigilancia estrecha de esta posible complicación

demostrado un defecto en la resorción tubular distal de sodio en enfermos con hipotiroidismo grave. Los pacientes mixodematosos son extraordinariamente sensibles a los opiáceos y pueden morir cuando se les administra la dosis promedio. También pueden ocurrir psicosis orgánicas con delirios paranoides, conocidas como "locura del mixedema".

Una complicación rara del enfermo con hipotiroidismo grave es el estupor profundo, que progresa a coma por mixedema con hipotermia grave, hipoventilación, hipoxia, hipercapnia e hipotensión. Estos sujetos suelen presentar convulsiones y signos anormales del sistema nervioso central. El cuadro clínico a menudo es producto de una infección subyacente, enfermedad cardíaca, respiratoria o del sistema nervioso central, exposición al frío o uso de medicamentos. La tasa de mortalidad es elevada.

Tratamiento

Es muy frecuente que el hipotiroidismo sea diagnosticado cuando lleva ya mucho tiempo de evolución, por lo que es rara la necesidad de aplicar medidas tendientes a corregirlo con rapidez. Lo aconsejable es buscar la restauración gradual del estado metabólico normal. El Tratamiento del hipotiroidismo tiene características interesantes, ya que los enfermos hipotiroideos son muy propensos a abandonarlo cuando mejoran o cuando se les acaba la medicación, a pesar de haberseles informado que debe ser indefinido.

El hipotiroidismo del adulto por lo general responde con facilidad al tratamiento. Si la enfermedad es consecuencia de la administración de yodo o de antitiroideos, basta con suprimir estos agentes para que desaparezcan la hipofunción tiroidea y el bocio acompañante. Si es otra la causa, hay que utilizar suplementos tiroideos, lo que puede hacerse en dos formas: mediante la administración de tiroproteínas obtenidas de tiroides de origen animal, o bien por administración de hormonas sintéticas. La uniformidad de la potencia terapéutica y la mayor posibilidad de predecir los resultados terapéuticos ha favorecido la utilización de preparaciones sintéticas. Cuando se demostró que la mayor parte de la T_3 sérica se deriva de la T_4 y que las concentraciones séricas de T_4 son casi normales en los enfermos que reciben dosis sustitutivas de T_4 , se promovió con bases científicas el uso de levotiroxina en dosis pequeñas.

En los enfermos con hipotiroidismo temprano se puede iniciar el tratamiento con la administración de levotiroxina en dosis de 50 a 100 $\mu\text{g}/\text{día}$, y aumentar 25 μg cada semana hasta alcanzar el límite efectivo en cada caso. En ocasiones es difícil determinar individualmente la dosis óptima de sostén, por lo que el estado clínico del paciente deberá indicar cuándo se ha llegado a la dosis satisfactoria. Contra lo que podría esperarse, la dosis de sostén de hormonas tiroideas no experimenta variaciones estacionales. Es útil saber que, aun cuando el enfermo parezca metabólicamente normal, un pequeño incremento de la dosis de levotiroxina puede mejorarlo todavía más sin producir tirotoxicosis. La supresión de TSH sérica es una prueba útil para el mantenimiento adecuado de la terapéutica de sustitución en el hipotiroidismo.

También puede utilizarse extracto de tiroides para el tratamiento de restitución, aunque no está tan bien estandarizado ni es tan previsible como la levotiroxina cristalina; 65 mg de extracto de tiroides equivalen a 100 μg de levotiroxina o a 25 μg de triiodotironina.

Cuando se requiera una respuesta rápida se puede emplear liotironina sódica con T_3 , cuya administración debe iniciarse en dosis muy bajas debido a la rapidez de su acción. Se recomienda iniciar el Tratamiento con 5 μg y aumentar la dosis lentamente. No puede utilizarse T_4 como guía de efectividad de la terapéutica cuando en ésta se usa triiodotironina.

Debido a que normalmente la T_4 se convierte en T_3 en los tejidos extratiroideos, parece ilógica la utilización terapéutica de las mezclas de T_4 y T_3 en proporción de 4:1 con liotironina (Euthroid, Thyrolar).

La primera reacción clínica al tratamiento suele ser el aumento de la diuresis, que se acompaña, en consecuencia, de disminución del peso corporal y del edema. Posteriormente se observa aumento de la frecuencia del pulso y mejoría del apetito, así como normalización de la respuesta de los reflejos tendinosos. Tanto la ronquera como las alteraciones del pelo y de la piel disminuyen lentamente.

En el mixedema grave se observa hiponatremia refractaria debida a secreción inadecuada de hormona antidiurética; recientemente se ha demostrado un defecto en la resorción tubular distal de sodio en los enfermos con hipotiroidismo notable

Los enfermos hipotiroideos son muy propensos a abandonar el Tratamiento cuando mejoran o cuando se les acaba la medicación, a pesar de haberseles informado que debe ser indefinido

El hipotiroidismo temprano se trata con levotiroxina, 50 a 100 $\mu\text{g}/\text{día}$, y se aumentan 25 μg /semana hasta alcanzar el límite efectivo en cada caso; la supresión de TSH sérica es una prueba útil para el mantenimiento adecuado de la terapéutica de sustitución

La liotironina sódica con T_3 proporciona una respuesta rápida, y su administración debe iniciarse en dosis muy bajas (5 μg y aumentos lentos) debido a su rapidez de acción

La tasa de mortalidad del coma mixodematoso es muy elevada; se trata con T₃ (10 a 25 µg o más c/8 h por sonda gástrica) o levotiroxina sódica IV (200 a 400 µg en una sola inyección) que se repite una vez en dosis de 100 a 200 µg a las 12 h, más hidrocortisona (100 mg c/8 horas)

La administración de levotiroxina se inicia con dosis pequeñas en enfermos con mixedema grave o con mixedema cardiaco, o en ancianos con hipotiroidismo vinculado a afecciones cardíacas

La respuesta a la terapéutica tiroidea es satisfactoria y se debe mantener durante toda la vida, ya que el enfermo con hipotiroidismo del adulto y mixedema puede morir a consecuencia de las complicaciones si se suspende el Tratamiento por mucho tiempo

El coma mixodematoso es una urgencia médica cuya tasa de mortalidad es muy alta. El Tratamiento indicado consiste en el empleo de T₃ en dosis de 10 a 25 µg o más, administradas por sonda gástrica cada ocho horas, o levotiroxina sódica por vía intravenosa, 200 a 400 µg en una sola inyección que se repite una vez en dosis de 100 a 200 µg a las 12 horas más 100 mg de hidrocortisona cada ocho horas. En estos casos es necesario proporcionar asistencia ventilatoria pulmonar adecuada y vigilar cuidadosamente la correcta reposición de líquidos y electrolitos. Los enfermos en coma mixodematoso por lo general tienen alguna infección que deberá tratarse en forma enérgica. Se evitará el calentamiento de estos pacientes.

Cuando se trate a enfermos con mixedema grave o con mixedema cardiaco, o ancianos con hipotiroidismo vinculado con afecciones cardíacas, la administración de levotiroxina debe iniciarse con dosis pequeñas (25 a 50 µg/día durante una semana), y aumentar 25 µg cada semana hasta llegar a la dosis total de 100 a 150 µg/día, que deberá continuarse hasta que los signos de hipotiroidismo hayan desaparecido o se presenten síntomas tóxicos leves; entonces se estabilizará la dosis para lograr que la T₄ se mantenga en cifras normales.

PRONOSTICO

Debido al gran riesgo para el desarrollo mental de los individuos con hipotiroidismo es muy importante la instalación temprana de un Tratamiento adecuado y persistente, pues de esto y de la duración de la insuficiencia tiroidea dependen en gran medida el pronóstico y las consecuencias de cretinismo e hipotiroidismo juvenil. El pronóstico para la maduración mental y física es mucho mejor si el inicio del problema es tardío. En el cretinismo congénito casi nunca se alcanza el desarrollo mental completo; sin embargo, con Tratamiento tiroideo ininterrumpido se logra maduración esquelética y sexual, aunque siempre retardadas.

En términos generales, la respuesta a la terapéutica tiroidea es satisfactoria y se debe mantener durante toda la vida, ya que el enfermo con hipotiroidismo del adulto y mixedema puede morir a consecuencia de las complicaciones cuando se suspende el Tratamiento por mucho tiempo. Por otra parte, la terapéutica temprana del hipotiroidismo produce cambios importantes tanto en la apariencia del enfermo como en su función mental. Es posible la recuperación completa, en particular si el hipotiroidismo es verdadero y el Tratamiento adecuado se mantiene por tiempo indefinido. Esto último debe tomarse muy en cuenta ante la certeza de que ocurrirán recaídas en estos sujetos si se interrumpe la terapéutica. Las dosis elevadas de hormonas tiroideas para tratar el hipotiroidismo pueden ocasionar disminución importante del contenido mineral de los huesos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cannon CR. Hypothyroidism in head and neck cancer patients: experimental and clinical observations. *Laryngoscope* 1994;104(11):1.
- Child DF, Mughni MA, Hudson P, Williams CP, Harvey JN. Hyperthyroidism and radioiodine therapy in a district general hospital. *J R Soc Med* 1994;87(10):578.
- De Bruin TW, Croon CD, De-Klerk JM, Van Isselt JW. Standardized radioiodine in Grave's disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *J Intern Med* 1994;236(5):507.
- Dussault JH, Fisher DA. Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. *Obstet Gynecol* 1999;63(1): 15.
- Ghannam NN, Hammam MM, Bakheet SM. Primary hypothyroidism-associated TSH. Secreting pituitary adenoma/hyperplasia presenting as a bleeding nasal mass and extremely elevated TSH level. *J Endocrinol Invest* 1999;22(6):419.
- Kessel I, Makhoul IR, Siya P. Congenital hypothyroidism and nonimmune hydrops fetalis: associated? *Pediatrics* 1999;103(1):E9.
- Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1999;159(1):79.
- Massol J, Pazart L. Should L-T₃ be added to L-thyroxine in replacement therapy of hypothyroidism? *Press Med* 1999;28(25):1363.
- Pillay K. Congenital hypothyroidism and immunodeficiency: evidence for an endocrine immune interaction. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11(6):757.

33 ■ Neoplasias tiroideas

Miguel Ángel Arreola Pereyra

INTRODUCCIÓN

La manifestación clínica de las neoplasias tiroideas son los nódulos tiroideos solitarios, los cuales se detectan cuando miden por lo menos un centímetro de diámetro. Alrededor de 30% de los nódulos tiroideos se descubren mediante estudios que no se relacionan con la glándula tiroidea, y la cantidad de nodulaciones encontradas de manera casual en la necropsia puede ser hasta de 50 por ciento.

En términos generales, la frecuencia de neoplasias tiroideas es mayor en mujeres que en varones, con una relación de 4:1 a 5:1. Los nódulos tiroideos pueden corresponder a uno de dos grandes grupos de tumores: primarios y secundarios. De acuerdo con la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud y adoptada por la Clasificación Histológica Internacional de Tumores, esta división tiene importancia clínica, terapéutica y pronóstica (cuadro 33-1).

En el grupo de tumores primarios, la diferenciación o subclasificación en benignos y malignos resulta de interés por su diferente Tratamiento y pronóstico. En el grupo de tumores benignos se agrupan los adenomas, que se clasifican en papilares, foliculares y de células de Hurtle; en el de malignos se reúnen los carcinomas, que se subdividen en papilares, oncocíticos e insulares. Con base en estudios de muestras quirúrgicas se ha determinado una relación de 5:1 entre adenomas y carcinomas.

ADENOMAS

Por lo común son nódulos solitarios, pero pueden presentarse dos o más. Aparecen sobre la glándula tiroidea normal, pero se han visto casos agregados a tiroiditis, hiperplasia nodular u otras lesiones. No hay predilección por alguno de los lóbulos, y se ha informado de casos raros sobre el istmo tiroideo.

La presentación clínica característica ocurre en individuos de edad media (30 a 50 años) y afecta sobre todo al sexo femenino, aunque hay casos aislados en los extremos de la vida en los cuales se debe descartar inicialmente carcinoma. La mayoría de los pacientes son eutiroideos, por lo que el motivo de consulta más frecuente se debe a

Cuadro 33-1. Clasificación de los tumores tiroideos

Tumores primarios			
Epiteliales	Células foliculares		Células C
	Benignos:	Malignos:	Neuroendocrinos
	Adenoma folicular	Carcinoma diferenciado	Carcinoma medular
	Variantes	Carcinoma folicular	
		Carcinoma papilar	
		Carcinoma insular	
		Carcinoma anaplásico	
Sarcomas	Linfoma	maligno	misceláneos
Tumores secundarios			
Metástasis:			
Diseminación hematógena			
Por contigüidad			

dolor tiroideo y los síntomas resultantes de compresión traqueal. El crecimiento en general es lento, por lo que la sintomatología es escasa y no altera el equilibrio hormonal.

Las características del nódulo son determinadas por su capacidad funcional y para almacenar yodo radiactivo mediante gammagrafía. Su presentación más frecuente es como adenoma frío (hipofuncional). Si en la gammagrafía aparece un área de mayor densidad en la zona extranodular funcional, se cataloga como nódulo caliente (hiperfuncional). A medida que crece se incrementa su función y ocasiona supresión secundaria de hormona tirotrópica (TSH), lo que da por resultado atrofia del resto de la glándula, en tanto que la gammagrafía sólo muestra acumulación de yodo radiactivo en la región del nódulo (caliente o hiperfuncional). Este cuadro puede presentarse como adenoma tóxico y provocar manifestaciones de tirotoxicosis por triyodotironina. Los pacientes con este tipo de adenomas son candidatos a tratamiento quirúrgico o con ¹³¹I y terminan en hipotiroidismo aun después de conservar la función eutiroidea durante meses. En la actualidad menos enfermos padecen esta evolución, pues se dispone de técnicas para elaborar un diagnóstico más temprano; sin embargo, hay que señalar que los sujetos en los estadios anteriores no son candidatos a extirpación quirúrgica o manejo agresivo con sustancias radiactivas.

los nódulos calientes rara vez originan carcinomas, pero no es rara su evolución a necrosis hemorrágica

Los nódulos calientes rara vez originan carcinomas, pero no es rara su evolución a necrosis hemorrágica. El dolor resultante, igual que sus características nodulares, sugieren clínicamente tiroiditis subaguda, la cual evoluciona en semanas a nódulo frío que se comprueba mediante gammagrama cuando el resto de la glándula asume su función. En estas fases de los adenomas, el nódulo frío se puede confundir con carcinoma; de ahí la necesidad de tener el mayor conocimiento posible sobre la evolución del adenoma, ya que el tratamiento y el pronóstico son diametralmente opuestos.

El diagnóstico diferencial se establece en particular con nódulos hiperplásicos y nódulos malignos. La presencia de hiperplasia nodular implica múltiples adenomas que pueden tener comportamiento tóxico o asintomático, lo cual descarta hasta cierto punto la presencia de carcinoma. En muchas ocasiones es imposible diferenciar clínicamente entre adenoma solo y carcinoma, por lo que se deben realizar biopsias por aspiración con aguja fina o estudios transoperatorios. La principal diferencia, ya sea en la fase de estudio o en el tratamiento, es la infiltración que produce el carcinoma, con invasión de vasos sanguíneos y de la cápsula limitante del nódulo, situación que no se presenta con el adenoma. En algunos casos es imposible diferenciar estas entidades mediante estudios de biopsia transoperatorios, por lo que debe tomarse toda la porción afectada de la glándula para efectuar el diagnóstico definitivo.

CARCINOMAS

Cinco a 15% de los carcinomas son tumores linfoideos y su frecuencia aumenta 30 a 40% en áreas con deficiencia de yodo

Los carcinomas representan 5 a 15% de los tumores tiroideos. Su frecuencia aumenta 30 a 40% en regiones con deficiencia de yodo. En ausencia de este elemento, la forma folicular disminuye su frecuencia y la medular la aumenta. Son más comunes en la mujer y aparecen a edad 10 años mayor que en el caso de los adenomas. Su manifestación clínica más común al examen gammagráfico es como nódulos solitarios fríos: en su inicio típicamente no se acompañan de adenopatía cervical. Es raro que aparezcan como hipertiroidismo; sin embargo, hay casos bien comprobados con este cuadro. La manifestación temprana ocasional es metástasis a distancia, principalmente en hueso.

La forma medular del carcinoma tiroideo es menos frecuente que la folicular, pero es de características más agresivas y con pronóstico adverso a corto plazo. Las tres variantes del carcinoma tiroideo, en orden de frecuencia, son: a) el papilar, que ocurre en el segundo y tercer decenios de la vida (con otro periodo de frecuencia elevada en etapas más tardías), afecta a ganglios linfáticos regionales y es de crecimiento lento; b) el folicular, que simula tejido tiroideo normal y presenta diseminación hematógena, sobre todo a pulmones y huesos, y c) el anaplásico, que afecta a ancianos y tiene un curso altamente maligno.

Los tumores tiroideos pueden sufrir de manera caprichosa una evolución rápida en cualquier momento de su evolución. Sea cual sea su estirpe histológica, esta circunstancia empeora el pronóstico.

TUMORES SECUNDARIOS

El tiroides puede ser afectado por extensión directa de tumores que se hayan originado en otro órgano, o ser sitio de implante de metástasis que llegan principalmente por vía hematógena. Los tumores de faringe, laringe, tráquea y esófago son los que con mayor frecuencia afectan a la glándula por extensión, igual que las lesiones adyacentes de los ganglios linfáticos cervicales.

Las lesiones metastásicas por vía hematógena provienen sobre todo de melanomas malignos, carcinomas de pulmón o gastrointestinales, y tumores de cabeza y cuello en general; con menor frecuencia proceden de mama o riñón. La frecuencia global es de 9 a 10%, y de éstos sólo 15% provocan crecimiento tiroideo o síntomas de tiroiditis o hipertiroidismo franco. Esto último se atribuye a la destrucción de los folículos por las células tumorales, con la consecuente liberación masiva de hormonas tiroideas. Es más común que las lesiones metastásicas sean múltiples que únicas; son infiltrativas, no limitadas y simulan inicialmente un carcinoma primario de la glándula.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de neoplasia tiroidea se entrelaza con el de bocio nodular. El examen clínico por palpación cuidadosa brinda información esencial. La detección de un nódulo solitario en una glándula aparentemente normal da a sospechar neoplasia, no así la formación de varios nódulos, que la mayor parte de las veces implican bocio difuso. La consistencia dura y no dolorosa, la fijación a órganos y las linfadenopatías son otras características del carcinoma tiroideo. Las lesiones de consistencia blanda o quística y de escasos centímetros con menor frecuencia suelen ser de origen maligno.

La ecografía es un medio eficaz para su distinción. Las lesiones nodulares en varones son más sospechosas de carcinoma que en mujeres, en quienes son más frecuentes las de tipo adenoma benigno. Las pruebas de laboratorio no ayudan a diferenciar lesiones malignas de benignas, ya que por lo común ninguna provoca alteración de la función tiroidea. En lo que respecta a marcadores tumorales séricos, la elevación de la calcitonina en el carcinoma medular marca la excepción. La tiroglobulina se eleva en los carcinomas tiroideos de manera similar a la observada en la enfermedad de Graves, en los adenomas benignos y en el bocio simple. La radiografía simple puede sugerir carcinoma medular o papilar si presenta calcificaciones en el interior de la glándula (cuerpos de psamoma); en caso contrario no aporta mayor información.

Si el crecimiento de un nódulo tiroideo es rápido, sin dolor ni ronquera, es sospechoso de carcinoma y los antecedentes de radiaciones en cuello, cabeza o mediastino pueden aportar el diagnóstico de malignidad, sobre todo si se presenta 30 o más años después de la exposición.

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) constituye la base para diagnosticar el origen del nódulo; independientemente de los resultados encontrados con otros métodos paraclínicos se ha constituido en el procedimiento inicial y más idóneo en más de 95% de los pacientes con este problema. La figura 33-1 muestra el procedimiento para el diagnóstico de nódulo tiroideo y constituye una orientación rápida encaminada a la decisión terapéutica y la vigilancia del enfermo. Este método reduce sustancialmente el número de operaciones sobre nódulos benignos y malignos, a pesar de que se observan algunos casos de falsos positivos y negativos. Si el nódulo es quístico se logrará su estudio y diagnóstico en más de 85% de los casos; si es sólido sugiere lesión tumoral, y ya sea maligno o benigno, la mayoría de los autores recomiendan extirpación quirúrgica, tiroidectomía, o ambos procedimientos con base en los antecedentes del paciente, como exposición a radiaciones, nódulos fríos confirmados o cambio de tamaño rápidamente progresivo.

La detección de un nódulo solitario en una glándula aparentemente normal da a sospechar neoplasia

Se sospecha carcinoma en caso de crecimiento rápido de un nódulo tiroideo sin dolor ni ronquera, o si hay antecedentes de radiaciones en cuello, cabeza o mediastino

Tratamiento

Resulta controvertido por las distintas manifestaciones clínicas que presentan los tumores tiroideos. En general, el Tratamiento de elección es quirúrgico y su extensión depende del tipo de tumor.

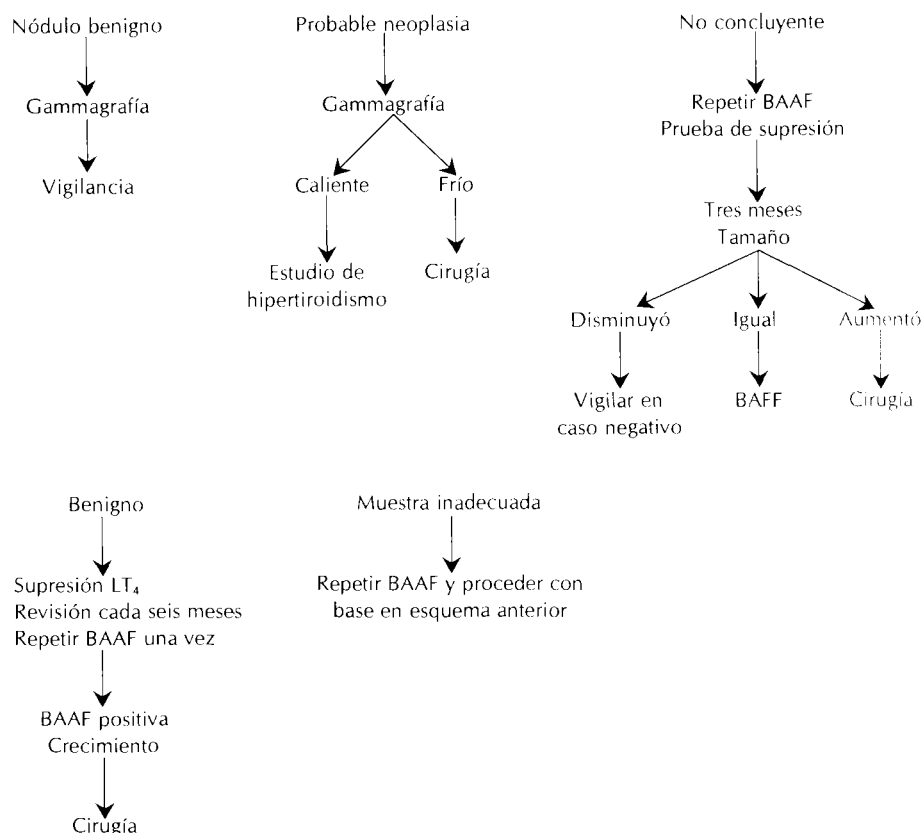


Fig. 33-1. Algoritmo de los posibles resultados de la biopsia de tiroides por aspiración con aguja fina. BAAF, biopsia por aspiración con aguja fina; LT₄, levotiroxina.

Una vez confirmado el diagnóstico de carcinoma, la medida terapéutica inicial es la intervención quirúrgica previo Tratamiento tiroideo supresor para disminuir el tamaño y la agresividad del tumor

No se recomienda la cirugía radical desfigurante, pues no se ha demostrado que modifique sustancialmente el pronóstico

El de carcinoma tiroideo es incierto, pero hay supervivencia por varios años excepto en casos de carcinoma papilar y anaplásico

Una vez confirmado el diagnóstico, la intervención quirúrgica es la medida terapéutica inicial; antes de efectuarla, los pacientes deberán recibir Tratamiento tiroideo supresor durante ocho a 12 semanas para disminuir el tamaño y agresividad del tumor, que puede disminuirse al momento de la intervención. Si el diagnóstico de carcinoma está comprobado, la mayoría de los autores coinciden en que el método de elección es la tiroidectomía total con extirpación amplia de tejido normal circundante y vigilancia especial de nervios recurrentes y glándulas paratiroides; después ablación con 50 a 100 mCi de ¹³¹I para evitar recidivas tumorales. Posteriormente se administra tratamiento de sustitución con dosis de levotiroxina 50% mayor que la habitual para el hipotiroidismo, con el fin de recuperar cifras aceptables de TSH, disminuir recurrencias locales dependientes de esta hormona (tirotropina) y mantener en lo posible un estado eutiroides.

En los pacientes en quienes se comprueba enfermedad metastásica mediante gammagrafía efectuada a los seis meses siguientes a la intervención quirúrgica se procede a extirpación selectiva de las metástasis y ganglios regionales. No está indicada la cirugía radical desfigurante, pues se ha demostrado que no modifica sustancialmente el pronóstico de los enfermos.

La mayoría de los autores concuerdan en mantener la terapéutica de supresión con levotiroxina durante seis semanas posteriores a la intervención quirúrgica y sustituirla permanentemente con liofiliada, antes de administrar ¹³¹I. Después de esto se debe vigilar al paciente con gammagrafía, el primer año cada dos a tres meses y luego cada seis meses, si no hay evidencia de recidiva tumoral.

El pronóstico de los pacientes con carcinoma tiroideo es incierto; sin embargo, hay informes de supervivencia por varios años, con excepción de los casos de carcinoma papilar y anaplásico en que los pacientes fallecen antes de los seis meses a partir del diagnóstico, cualquiera que sea el esquema de Tratamiento elegido.

Se sabe que la bleomicina y la adriamicina prolongan la vida de los pacientes, pero esto no se ha comprobado en grandes series; además, los enfermos que reciben estos medicamentos quedan excluidos del Tratamiento con yodo radiactivo.

Es importante enfatizar que la identificación de enfermos con linfomas tiroideos es de vital importancia, ya que éstos responden muy bien a la terapéutica con los antineoplásicos mencionados. La vigilancia de pacientes con tumores no anaplásicos se realiza mediante gammagrafía anual para valorar el Tratamiento con ^{131}I (100 mCi), así como la restitución del manejo agresivo con levotiroxina para disminuir los niveles de TSH y evitar el crecimiento de tumores dependientes de esta hormona.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Compagno J, Oertel JE. Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. *Am J Clin Path* 1980;74:1.
- Crile G. Struma lymphomatosa and carcinoma of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147:350.
- Dobyns BM, Sheline GE. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;38:976.
- Favus MJ, Schneider AB. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-and-neck irradiation. *N Engl J Med* 1976;294:1019.
- Lowhagen T, Willems JS. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. *World J Surg* 1981;5:61.
- McKenzie AD. The natural history of thyroid cancer. *Arch Surg* 1971;102:274.
- Miller JM, Hamburger JJ. Diagnosis of thyroid nodules. Use of fine-needle aspiration and needle biopsy. *JAMA* 1979;241:481.
- Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1985;313:428.
- Russell WO, Ibanez ML. Thyroid carcinoma. Classification, intraglandular dissemination and clinicopathological study based on whole organ sections of 80 glands. *Cancer* 1973;16:1425.

34 ■ Insuficiencia suprarrenal

Francisco triarte Cabrera

DEFINICIÓN

La insuficiencia corticosuprarrenal se debe a una función adrenocortical deficiente. La insuficiencia primaria se presenta por lesiones destructivas de la corteza suprarrenal; la secundaria cuando hay secreción deficiente de la hormona corticotrópica a nivel hipotálamo-hipófisis, y la terciaria es provocada por déficit hipotalámico de hormona liberadora de corticotropina o la administración exógena de hormona corticotrópica.

HISTORIA

Inicia con la descripción clásica de Thomas Addison, en 1855. Entonces los pacientes con insuficiencia suprarrenal fallecían sin remedio; los efectos patológicos se atribuían a déficit hormonal, lo que sentó las bases de la endocrinología moderna. A partir de 1940, algunos enfermos comenzaron a salvarse gracias a la administración de precortisol, grandes cantidades de agua, sal y desoxicorticosterona. En la actualidad la vida de estos pacientes puede ser normal si se trata la enfermedad en forma adecuada y se incrementan las dosis de cortisol en situaciones de estrés y durante las crisis agudas.

PRONOSTICO

La expectativa de vida es normal. En presencia de situaciones de estrés intenso (p. ej., cirugía e infección) deberán ajustarse las dosis de corticosteroides.

La destrucción progresiva de las tres capas de la corteza suprarrenal ocasiona insuficiencia suprarrenal; los signos clínicos típicos se manifiestan por destrucción de más de 90% de la glándula

Debilidad, astenia, hiperpigmentación de la piel, hipotensión arterial con exacerbaciones ortostáticas, anorexia, náuseas, vómito y diarrea son las manifestaciones clínicas más frecuentes de insuficiencia suprarrenal

Hiponatremia, hiperpotasemia, disminución del bicarbonato sérico y alteraciones de los niveles de ACTH y cortisol son los datos de laboratorio más importantes del padecimiento

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La causa de la insuficiencia suprarrenal es la destrucción progresiva de las tres capas de la corteza suprarrenal; para que haya signos clínicos se requiere una destrucción de más de 90% de la glándula.

Una causa frecuente de insuficiencia suprarrenal es la enfermedad granulomatosa. También debe considerarse el origen idiopático por mecanismos autoinmunitarios, como anticuerpos contra los tejidos de la glándula; en número menor se presentan anticuerpos tipo inmunoglobulina G que bloquean la unión de la hormona adrenocorticotrópica a sus receptores específicos, y es común la presencia de anticuerpos contra otros tejidos endocrinos, como tiroides, paratiroides y gónadas. Antiguamente, sobre todo en países poco desarrollados, más de 70% de los casos eran causados por tuberculosis.

La insuficiencia suprarrenal se asocia también a diabetes mellitus tipo I y enfermedad de Graves; forma parte de los síndromes poliglandulares tipo I y II, en los que existe correlación genética asociada a la presencia de alelos B8 y DR3. Otras causas no granulomatosas son hemorragia, metástasis y amiloidosis.

Los pacientes con SIDA con frecuencia presentan datos de insuficiencia suprarrenal secundaria a infección por citomegalovirus, *Mycobacterium avium*, criptococos y sarcoma de Kaposi. Menos frecuente es la insuficiencia suprarrenal producida por medicamentos como rifampicina, difenilhidantoína, ketoconazol, metirapona y miltotano.

FISIOPATOLOGÍA

Como respuesta al estrés ocurre disminución paulatina de mineralocorticoides, lo cual altera el control del volumen extracelular y los niveles de potasio, lípidos y ácidos nucleicos. Las causas se dividen en primarias y secundarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ocurren de manera permanente. Conforme avanza la destrucción de la glándula se manifiestan paulatinamente los siguientes datos: debilidad y astenia (99% de los casos), por lo general mayores durante los periodos de estrés; hiperpigmentación de la piel en zonas expuestas y no expuestas al sol (97%) debido a la baja de cortisol en el plasma y al aumento de hormonas corticotrópica y lipotrópica; hipotensión arterial (85%), por lo común sistólica menor de 90 mmHg y exacerbada por el ortostatismo; manifestaciones gastrointestinales (90%), las cuales consisten en anorexia, náuseas, vómito, diarrea y estreñimiento, con la consecuente pérdida de peso; hambre de sal, amenorrea, disminución de la libido y síncope (97%), y vitíligo paradójico (4-17%) caracterizado por zonas hipocrómicas de etiología desconocida. También son comunes los cambios de conducta, como irritabilidad e inquietud, y suelen presentarse cuadros psiquiátricos, alucinaciones y paranoia, además de alteración de los sentidos de olfato, gusto, audición y tacto por desequilibrio electrolítico. La disminución de andrógenos provoca pérdida del vello axilar y púbico.

DIAGNÓSTICO

Depende de los datos clínicos y de laboratorio, que consisten fundamentalmente en hiponatremia, hipocloremia, disminución del bicarbonato sérico e hiperpotasemia, así como alteraciones de los niveles séricos de hormona adrenocorticotrópica y cortisol. En la insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria los valores de hormona adrenocorticotrópica y cortisol son bajos; las pruebas de estimulación de la hormona adrenocorticotrópica y la determinación en orina de 17-cetosteroides y 17-hidrocorticosteroides arrojan cifras bajas. La biometría hemática determina anemia, linfocitosis relativa y eosinofilia moderada.

En la tomografía axial computada de abdomen se efectuará rastreo renal a nivel del polo superior para determinar lesiones como neoplasia, destrucción, infarto y atrofia. Las lesiones mínimas detectables son de 5 mm. Por la pequeñez de la glándula, la resonancia magnética no es de utilidad.

MEDIDAS PREVENTIVAS

No hay forma de prevención para la mayor parte de las insuficiencias suprarrenales. El uso de anticoagulantes se encuentra en estudio, pero aún sin resultados en pacientes con enfermedad granulomatosa y trombótica; se utilizan por la frecuencia de oclusiones trombóticas e infartos de la glándula.

TRATAMIENTO

En la fase aguda deben elevarse los niveles de glucocorticoides con la mayor rapidez posible; lo mismo debe hacerse con el déficit de sodio y agua, para lo cual está indicado realizar monitoreo hemodinámico conservando los signos vitales constantes mediante vigilancia de la presión venosa central o la presión en cuña (presión de oclusión). En casos extremos se han utilizado dopamina y simpaticomiméticos para estabilización hemodinámica del paciente.

El tratamiento de la forma subaguda y crónica se hará con sustitución hormonal, mediante la administración de cortisol, prednisona o sus equivalentes. La dosis se ajustará a cada paciente; si es posible, se simulará el ritmo circadiano de secreción de la glándula aplicando dos tercios de la dosis por la mañana y un tercio por la tarde (p. ej., 25 mg de prednisona en horario matutino y 12.5 mg por la tarde). Se administrarán antiácidos para proteger la mucosa gástrica; además, deben prescribirse dietas ricas en sodio, y en caso necesario se agregará fluohidrocortisona en dosis de 0.1 mg al día como apoyo al efecto mineralocorticoide. Si ocurre cualquier situación de estrés, como cirugía o infecciones, tendrá que aumentarse la dosis en 50 a 100%, adecuándola a cada paciente.

El tratamiento de la forma subaguda y crónica consiste en sustitución hormonal

REHABILITACIÓN

Se debe informar al paciente sobre el déficit de su función suprarrenal, la importancia de estas hormonas para la vida normal y la exigencia de terapéutica de sustitución, haciendo hincapié en la necesidad de ajuste ante situaciones de estrés. Conviene usar brazaletes y otras formas de identificación del padecimiento para casos de accidente y coma. Debe insistirse en que con estos cuidados la perspectiva de vida es normal.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London: Hyghley, 1855.
- Blizzard RM, Kyle M. Studies of the adrenal antigens and antibodies in Addison disease. *J Clin Invest* 1963;42:1653.
- Bongiovanni AM, Eberlein WR. Disorders of adrenal steroid biogenesis. *Recet Prog Horm Res* 1967;23:375.
- Ulick S, Gautier E. An aldosterone biosynthetic defect in salt-losing disorder. *J Clin Endocrinol* 1974;24:669.
- Werbel SS, Ober KP. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:125.

35 ■ Hiper cortisolismo

Salvador Ibarra Montañez

DEFINICIÓN

El hiper cortisolismo consiste en exceso de cortisol o esteroides similares al cortisol, lo cual produce el síndrome o la enfermedad de Cushing. Se trata de un padecimiento con

El síndrome de Cushing consiste en exceso de cortisol o esferoides similares al cortisol, que constituyen el hipercortisolismo

Las alteraciones causadas por exceso de glucocorticoides en la corteza suprarrenal, o las de tipo iatrógeno por administración excesiva de corticoides exógenos, se conocen como síndrome de Cushing

manifestaciones clínicas generalizadas; aunque es poco común, los síntomas pueden confundirse con facilidad, de ahí la importancia de reconocerlo.

Harvey Cushing, en 1912, describió cinco casos del síndrome que actualmente lleva su nombre, y en 1932 fueron registrados siete más. En algunos enfermos se encontró la presencia de adenomas hipofisarios basófilos, en tanto que en otros se observó hiperplasia de las glándulas suprarrenales. Estas observaciones condujeron a separar el síndrome de Cushing de la enfermedad de Cushing.

ETIOLOGÍA

La enfermedad de Cushing es resultado de la actividad secretoria aumentada de la corteza suprarrenal, la cual muestra hiperplasia secundaria a una alteración en el sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. En algunos casos la causa es un adenoma basófilo, pero puede haber lesiones hipotalámicas o un poco más altas, a nivel del sistema límbico, que podrían aumentar la secreción del factor liberador de corticotropina (CRF, *corticotropin-releasing factor*).

El síndrome de Cushing designa las alteraciones causadas por exceso de glucocorticoides en la corteza suprarrenal o las de tipo iatrógeno por administración excesiva de corticoides exógenos. Puede resultar de adenoma o cáncer de la corteza; de tumores de tejidos no endocrinos como pulmón, timo y productores de polipéptidos similares a la hormona adrenocorticotropa (ACTH), o de tumores endocrinos en páncreas o gónadas.

INCIDENCIA

La enfermedad de Cushing tiene una incidencia de 0.7% con relación mujer: varón de 3:1; es más frecuente entre los 20 y 40 años de edad. La hipersecreción de ACTH ectópica genera hasta 15% de los casos de síndrome de Cushing; el carcinoma de células pequeñas (en aveña) del pulmón es el más común y ocasiona 0.5 a 2% de los casos. El síndrome de secreción ectópica es más frecuente en varones y se observa sobre todo entre los 40 y 60 años de edad.

FISIOPATOLOGÍA

Los adenomas hipofisarios se encuentran hasta en 80% de los casos de enfermedad de Cushing. Entre 80 y 90% tienen diámetro menor de 10 mm, por lo que es difícil localizarlos. El resto son mayores y alteran la configuración de la silla turca; en ocasiones son supraselares. Los tumores son basófilos, no encapsulados, y el citoplasma celular contiene abundantes granulos basófilos que corresponden a ACTH y lipotropinas beta. Las células muestran zonas de hialinización perinuclear, lo que se conoce como cambios de Crooke en pacientes con tumores suprarrenales y síndrome de ACTH ectópica, así como en los tratados con esteroides. Las células hipofisarias corticotrópicas muestran cambios prominentes tipo Crooke, con microfilamentos perinucleares y disminución de granulos de ACTH.

PATOGENIA

Es importante considerar las anomalías endocrinas características de la enfermedad de Cushing, la función del hipercortisolismo y los efectos del Tratamiento. La anomalía endocrina primaria en esta enfermedad es la hipersecreción de ACTH y cortisol secundaria a ausencia del ritmo circadiano, y respuesta anormal al estrés. Otras causas de hipersecreción son retroalimentación negativa anormal por glucocorticoides, supresión anormal con dexametasona, hiperreacción a la síntesis de cortisol con metirapona, y respuesta subnormal a la estimulación de hormona del crecimiento, tirotrina y gonadotropinas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La obesidad constituye el síntoma inicial y ocurre hasta en 95% de los casos; es de predominio central y afecta cara, cuello, tórax y abdomen; sin embargo, hay informes de obesidad generalizada hasta en 60% de los enfermos. Los rasgos más característicos son acumulación de grasa en la cara y el cuello, que produce "facies de luna llena" y "giba de toro". En tórax y abdomen origina protuberancias palpables a la exploración. Es rara la ausencia de obesidad; sin embargo, aun en este caso los enfermos presentan distribución central de grasa y el aspecto facial típico.

En casos avanzados, la atrofia de la epidermis y del tejido celular subcutáneo adelgazan y transparentan la piel. Se observan estrías purpúricas en 70% de los casos, generadas por pérdida de tejido celular subcutáneo, las cuales aparecen sobre todo en tórax, abdomen, caderas, nalgas y axilas. Son frecuentes las infecciones micóticas cutáneas, entre ellas tina versicolor, candidiasis y onicomicosis. La hiperpigmentación se observa especialmente en el síndrome de ACTH ectópica. En 70% de los casos se produce hirsutismo leve a moderado, secundario a secreción de andrógenos por la corteza suprarrenal, con predominio en la región facial acompañado de acné y seborrea. El virilismo (20% de los casos) es un rasgo característico de los pacientes con carcinoma suprarrenal.

La hipertensión arterial que se encuentra en 75 a 85 % de los casos de síndrome de Cushing es un factor que incrementa la morbilidad y la mortalidad, ya que se acompaña de aterosclerosis acelerada e insuficiencia cardíaca. La presión diastólica puede ser mayor de 100 mmHg hasta en 50% de los pacientes. Se observa edema de extremidades inferiores en 18% de los individuos.

La disfunción gonadal es otra característica común. Se manifiesta por valores altos de andrógenos en la mujer y de cortisol en el varón. En 75 % de las pacientes premenopáusicas ocurre amenorrea acompañada de infertilidad. Los signos en el varón consisten en pérdida de la libido, disminución del vello corporal y testículos de consistencia disminuida; puede aparecer ginecomastia si el aumento de cortisol se acompaña de elevación de estrógenos.

Hay alteraciones psicológicas en 66% de los pacientes con enfermedad de Cushing; sus manifestaciones clínicas incluyen inestabilidad emocional, irritabilidad, ansiedad, depresión y alteraciones de la memoria y la concentración. Con menor frecuencia se observan euforia, conducta maniaca, conducta psicótica, alucinaciones, paranoia y tendencias suicidas.

En 60% de los pacientes ocurre debilidad muscular proximal de extremidades inferiores, los cuales refieren incapacidad para subir escaleras o levantarse de un asiento. El dolor dorsal puede ser una manifestación inicial, por lo general secundaria a osteoporosis, y aparece hasta en 50% de los casos; en situaciones graves pueden aparecer fracturas patológicas, sobre todo de costillas y cuerpos vertebrales.

Otros hallazgos son poliuria y sed secundarias a hipercalcemia (la cual incluso provoca cálculos renales). Dichas alteraciones se asocian a diabetes mellitus e hiperglucemia, que se presentan hasta en 10% de los pacientes; lo más frecuente en estos casos es la intolerancia a carbohidratos. No se han informado complicaciones agudas o crónicas de la diabetes en las enfermedades hiperadrenales.

Cabe aclarar que son raras las manifestaciones clínicas generalizadas en pacientes con síndrome de ACTH ectópica; las más frecuentes son hipopotasemia y alcalosis metabólica. Son comunes hiperpigmentación, pérdida de peso, debilidad y poliuria (diabetes insípida de tipo nefrógeno). Los casos de secreción ectópica de ACTH por lo general son secundarios a neoplasias pulmonares; es posible que la ausencia de manifestaciones clínicas generalizadas se deba a la corta duración de la enfermedad maligna fundamental.

El síntoma inicial del padecimiento es la obesidad (95% de los casos); es de predominio central y afecta cara, cuello, tórax y abdomen

Las estrías purpúricas en tórax, abdomen, caderas, nalgas y axilas se deben a pérdida del tejido celular subcutáneo. Se observa hiperpigmentación especialmente en el síndrome de ACTH ectópica

En el síndrome de Cushing ocurre hipertensión arterial en 75 a 85% de los casos; la presión diastólica puede ser mayor de 100 mmHg

La debilidad muscular proximal de extremidades inferiores hace que los pacientes refieran incapacidad para subir escaleras o levantarse de un asiento

DIAGNOSTICO

El exceso de cortisol produce un efecto evidente en las condiciones clínicas, hematológicas, bioquímicas y endocrinas. Son comunes policitemia y neutrofilia; hemoglobina superior a 15 g; linfopenia menor de 25% con disminución de la cuenta de eosinófilos. Sin embargo, la ausencia de estas alteraciones no descarta el síndrome de Cushing.

En la glucemia en ayunas puede haber cifras ligeramente altas o un patrón diabético

La cuantificación exacta de corticosteroides urinarios es fundamental para el diagnóstico, aunque no es el único estudio confiable

Cuando la prueba de supresión de dexametazona revela una cifra nula de cortisol en orina se excluye el diagnóstico de síndrome de Cushing; en cambio, una prueba positiva determinada por cifras más elevadas de cortisol sérico y de cortisol en orina lo confirma

Tomografía axial computada, ultrasonido y gammagrama con yodocolesterol ayudan a definir las características patológicas de las glándulas suprarrenales

Las cifras de glucemia en ayunas pueden estar ligeramente altas o tener un patrón diabético acompañado de incremento de lactato y piruvato. Las alteraciones electrolíticas comprenden sodio normal o elevado, en contraste con potasio disminuido. En algunos casos puede haber hiponatremia por incremento del recambio de sodio en el riñón. En situaciones crónicas, el bajo porcentaje de agua corporal es resultado del exceso de grasa.

El potasio plasmático y las concentraciones de bicarbonato son normales en la mayor parte de los casos. Cuando existe alcalosis hipopotasémica se debe sospechar carcinoma suprarrenal, o bien producción de ACTH ectópica. Las determinaciones de calcio y fósforo séricos son normales, aunque puede haber hipercalcemia. La presencia de osteoporosis puede condicionar excreción aumentada de calcio y fosfatos.

Es fundamental para el diagnóstico la cuantificación exacta de corticosteroides urinarios, aunque no es el único estudio confiable, ya que existen medicamentos que pueden alterar este parámetro. La cuantificación de 17-cetosteroides y 17-hidroxicorticoides no es muy recomendable, ya que pueden encontrarse alterados en pacientes sin síndrome de Cushing.

Ante la sospecha de hiperkortisolismo se emplea la prueba de supresión con dexametazona, que se administra en dosis de 1 mg en la noche; se considera normal el cortisol mayor a 5 mg/100 ml. Cuando la cifra de cortisol en orina es nula se excluye el diagnóstico de síndrome de Cushing; por lo contrario, un resultado positivo determinará cifras más altas de cortisol sérico y presencia de cortisol en orina, lo que establece el diagnóstico. Cabe señalar que algunas enfermedades psiquiátricas, así como el estrés físico y psicológico, pueden causar ausencia de supresión de cortisol. La difenilhidantoína acelera el metabolismo de la dexametazona, lo que puede ocasionar valores altos de cortisol por la mañana. El Tratamiento con estrógenos aumenta la unión del cortisol a la transcortina, lo que también produce valores altos de cortisol.

Para efectuar la prueba de supresión con dosis altas de dexametazona se obtienen valores basales de 17-hidroxisteroides en orina de 24 horas. Después se administra dexametazona en ocho dosis de 2 mg por vía oral cada seis horas, y se determinan otra vez las cifras de 17-hidroxisteroides, que en condiciones normales deben ser nulas o muy bajas. La hiperplasia suprarrenal bilateral suprime la excreción de esteroides a menos de 50%, en tanto que los pacientes con adenomas o carcinoma no muestran tal supresión, igual que los sujetos con ACTH ectópica.

Para distinguir entre hiperplasia corticosuprarrenal bilateral y adenoma de la corteza se utiliza la prueba de metirapona, ya que interfiere en la síntesis normal de cortisol, provoca reducción plasmática y aumento de ACTH. En individuos normales o en pacientes con hiperplasia suprarrenal dependiente de la hipófisis, la excreción de corticoides en orina se duplica o triplica en el primero o segundo día después de administrar metirapona. La ausencia de incremento indica supresión de ACTH hipofisaria a causa de un tumor suprarrenal o de hiperplasia suprarrenal secundaria a ACTH ectópica.

Por último, la prueba de estimulación con ACTH se utiliza como procedimiento auxiliar para distinguir las causas suprarrenales de las tumorales. Teóricamente, los valores de 17-OHCS en enfermos con hiperplasia se incrementan al doble cuando reciben 50 U de ACTH por vía intravenosa durante ocho horas, en tanto que en presencia de tumores suprarrenales hay una reacción mínima. Sin embargo, se ha considerado que esta prueba no es de gran utilidad.

Las cifras de ACTH en plasma son exageradamente altas en la hiperplasia con relación al grado de hiperkortisolismo; sin embargo, hay que recordar que el síndrome de Cushing tiene diversas causas y presenta múltiples variantes, por lo que la prueba de supresión con dosis altas de dexametazona se considera el método clínico más valioso para el diagnóstico de este padecimiento.

Para definir las características patológicas de las glándulas suprarrenales se utilizan tomografía axial computada, ultrasonido y gammagrama con yodocolesterol. Con estos procedimientos se puede localizar un tumor mayor de dos centímetros.

Tratamiento

El Tratamiento ha mejorado gracias a los avances en microcirugía y las técnicas de radioterapia hipofisaria. La terapéutica médica se ha intentado con éxito limitado. Para

controlar la secreción de ACTH y cortisol se ha utilizado ciproheptadina (antagonista de serotonina y bromocriptina, y agonista de dopamina) con éxito en pocos pacientes, por lo que no se considera como Tratamiento definitivo. La amnoglutetimida inhibe la síntesis de cortisol, pero se acompaña de incremento de ACTH, por lo que no se considera buen agente terapéutico. El fármaco adrenolítico o DDD inhibe el cortisol y causa atrofia suprarrenal (sobre todo de las capas fascicular y reticular) e induce remisión en cerca de 80% de los casos de enfermedad de Cushing, pero en 60% hay recaídas al momento de suspender el Tratamiento. Hay efectos secundarios en el tracto gastrointestinal, además de somnolencia, depresión y exantema cutáneo.

Los adenomas hipofisarios productores de ACTH se tratan con microcirugía selectiva transesfenoidal, que corrige con éxito las anomalías bioquímicas; sin embargo, es necesario controlar previamente la hipertensión arterial y la hiperglucemia. Durante la intervención quirúrgica el paciente debe recibir glucocorticoides, igual que en la insuficiencia suprarrenal.

La radiación de la hipófisis también es eficaz. No debe aplicarse cuando la tumoración ha rebasado la silla turca. La radiación con partículas alfa es útil para controlar el hipercortisolismo hasta en 80% de los casos, con incidencia de panhipopituitarismo hasta en 30% de los pacientes. La terapéutica con protones ha probado eficacia en 65% de los casos, y se ha informado hipopituitarismo hasta en 13% de los pacientes tratados.

La microcirugía selectiva transesfenoidal corrige con éxito las anomalías bioquímicas de los adenomas hipofisarios productores de ACTH, pero es necesario controlar previamente la hipertensión arterial y la hiperglucemia.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Kaplan NM, Bartter FC. The effect of ACTH, renin and angiotensin II and various precursors on biosynthesis of aldosterone by adrenal slices. *J Clin Invest* 1972;41:715.
- Krieger DT, Ganong WF. ACTH and related peptides. *Ann NY Acad Sci* 1977;297:1157.
- Liddle GW. Pathogenesis of glucocorticoid disorders. *Am J Med* 1982;53:638.
- Nicholson WE, Liddle RA. Adrenocorticotrophic hormone biotransformation, clearance and catabolism. *Endocrinology* 1988;103:1344.
- Orth DN, Island DP. Experimental alterations of the circadian rhythm in plasma cortisol (17-OHCS) concentration in man. *J Clin Endocrinol* 1975;25:804.

36 ■ Neoplasias suprarrenales

Raúl López Ledezma

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Las neoplasias suprarrenales se han clasificado en adenomas, quistes y carcinomas. Los primeros son los más frecuentes, y su característica es que son funcionales; los carcinomas pueden cursar con hiperproducción hormonal o ser funcionales, y los quistes nunca son funcionales.

Las neoplasias suprarrenales se clasifican en adenomas, que se caracterizan por ser funcionales; en carcinomas, que pueden cursar con hiperproducción hormonal o ser funcionales, y en quistes, que nunca son funcionales.

HISTORIA NATURAL (EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA)

La excesiva producción de hormonas suprarrenocorticales ocasiona diversos síndromes clínicos que determinan la evolución del padecimiento, así como la benignidad o malignidad del proceso, ya sea primario o secundario (metástasis).

PRONOSTICO

El pronóstico es mejor en los adenomas, siempre y cuando se descubran a tiempo los datos clínicos iniciales de hiperfunción suprarrenal relacionados con la neoplasia y se

efectúe la extirpación quirúrgica de la misma. Por lo contrario, los carcinomas primarios de las suprarrenales tienen mal pronóstico, ya que muy pronto provocan metástasis a distancia y tienen poca respuesta a la quimioterapia, en tanto que los resultados de la intervención quirúrgica no son alentadores.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En diversos estudios post mortem se ha informado 2 a 8% de prevalencia de adenoma. El carcinoma primario suprarrenal es una entidad rara y sólo constituye 4% de las neoplasias de la glándula; las metástasis equivalen a 4% de las neoplasias malignas que se forman en este nivel. La prevalencia de quistes y adenolipomas no se ha cuantificado hasta el momento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de Cushing puede tener como origen una hiperplasia suprarrenal secundaria a adenoma hipofisario, o bien a adenoma o carcinoma suprarrenal

El adenoma productor de aldosterona ocasiona aldosteronismo primario o enfermedad de Conn; tiene mayor incidencia en mujeres que en varones, con una relación de 2:1; la edad de presentación oscila entre 30 y 50 años

El síndrome de Cushing puede tener como origen una hiperplasia suprarrenal secundaria a adenoma hipofisario, o bien a adenoma o carcinoma suprarrenal. Los datos clínicos se manifiestan cuando hay producción excesiva de cortisol, lo que genera obesidad centrípeta, hipertensión arterial sistémica, fatiga, estrías purpúricas en abdomen, edema periférico, intolerancia a la glucosa y osteoporosis (cuyas manifestaciones pueden ser desde leves hasta colapsos vertebrales), y amenorrea e hirsutismo en la mujer. En ambos sexos se observa el típico aspecto externo con "facies de luna llena".

El aldosteronismo primario o enfermedad de Conn es resultado de un adenoma productor de aldosterona. Se caracteriza clínicamente por tener mayor incidencia en mujeres que en varones, con una relación de 2:1; la edad de presentación más frecuente es entre 30 y 50 años. Los signos y síntomas están ligados de manera directa a hiperproducción de aldosterona, lo que ocasiona mayor resorción de sodio en el riñón; esto provoca aumento leve a moderado de la presión arterial, principalmente la diastólica, sin edema. Hay hipopotasemia por incremento de la excreción de potasio en túbulos renales, y poliuria por la incapacidad renal de concentrar la orina de manera adecuada. La prolongación de la enfermedad sin Tratamiento apropiado puede causar insuficiencia renal crónica. Es muy rara la vinculación de aldosteronismo primario con carcinoma suprarrenal.

El síndrome de hipersecreción suprarrenal de andrógenos es resultado del incremento de dehidroepiandrosterona y androstenediona, que se convierten en testosterona en tejidos extrasuprarrenales. Los signos y síntomas clásicos de este síndrome se han dividido en cuatro categorías específicas: hirsutismo, oligomenorrea, acné y virilización. El exceso de andrógenos puede deberse a hiperplasia, adenoma o carcinoma suprarrenal. Este tipo de neoplasia constituye 5.3% de los tumores detectados sobre todo en suprarrenales. En ausencia de metástasis no es posible predecir la malignidad del tumor; sin embargo, se han informado series en que siete de cada 10 tumores virilizantes en la mujer adulta fueron malignos.

El feocromocitoma es un tumor derivado de la médula suprarrenal con características clínicas peculiares. Se ha podido determinar que la manifestación del tumor es unilateral en 80% de los casos, bilateral en 10% y extrasuprarrenal en 10%, con una malignidad menor a 10%; su principal característica es la sobreproducción de catecolaminas. Puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente en adultos jóvenes. El dato clínico más común es hipertensión arterial sistémica, que en 60% de los casos es persistente y en 40% se presenta en forma de crisis paroxísticas. Otros signos y síntomas de esta entidad también se relacionan directa o indirectamente con las catecolaminas, como intolerancia a carbohidratos, aumento del hematócrito secundario a disminución del volumen plasmático, arritmias cardíacas, angina e infarto del miocardio, miocardiopatía congestiva e hipercalcemia, la cual se relaciona con secreción ectópica de parathormona (PTH, *parathyroid hormone*). Asimismo, ocurren fiebre e incremento de la sedimentación globular, que se han vinculado con la producción de interleucina-6 (IL-6).

El feocromocitoma es un tumor peculiar derivado de la médula suprarrenal; se manifiesta como unilateral en 80% de los casos, bilateral en 10% y extrasuprarrenal en 10%

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Debido a la diversidad de manifestaciones clínicas de los diferentes síndromes de las neoplasias suprarrenales, su estudio se enfoca a la hiperproducción hormonal específica.

En el síndrome de Cushing resulta vital la cuantificación del cortisol sérico y urinario, igual que la determinación de 17-hidroxycorticosteroides. De manera ocasional hay hipopotasemia, hipocloremia y alcalosis metabólica.

La hipopotasemia es el dato de laboratorio más importante en el aldosteronismo primario y su gravedad depende de la evolución de la enfermedad. En segundo término está la hipernatremia vinculada a hiposecreción de renina. Estos cambios plasmáticos contrastan con la ausencia de edema y poliuria. La determinación de aldosterona no ha mostrado sensibilidad ni especificidad elevada para apoyar el diagnóstico.

El inicio súbito de hirsutismo y los datos de virilización en la mujer adulta deben orientar al médico sobre la presencia de adenoma o carcinoma. La cuenta elevada de 17-cetosteroides en orina tiene alta sensibilidad y especificidad para la sospecha de neoplasias. No debe olvidarse que la causa más frecuente de virilización en edad pediátrica es la hiperplasia suprarrenal relacionada con daño al citocromo P450.

El diagnóstico de feocromocitoma se basa en la cuantificación de catecolaminas, ácido vanililmandélico y metanefrinas en orina de 24 horas. El valor normal de catecolaminas se ha establecido en 100 a 150 mg en orina de 24 horas.

Entre los estudios de gabinete con alta sensibilidad y especificidad se halla la detección del tumor mediante rastreo gammagráfico corporal con ¹²³I-metayodobenzilguanidina, con lo cual se obtienen imágenes adecuadas del tumor. Este radiotrazador, que se utiliza en México por ser más económico, tiene mayor especificidad que la resonancia magnética, sobre todo cuando el feocromocitoma se localiza fuera de las glándulas suprarrenales.

La utilidad de la resonancia magnética y de la tomografía axial computada es incuestionable en la detección de adenomas y tumores suprarrenales malignos, en tanto que la ultrasonografía es inútil para detectar este tipo de neoplasias.

El estudio de las neoplasias suprarrenales se enfoca a la hiperproducción hormonal específica

La hipopotasemia es el dato de laboratorio más importante en el aldosteronismo primario y su gravedad depende de la evolución de la enfermedad

La cuantificación de catecolaminas, ácido vanililmandélico y metanefrinas en orina de 24 horas es la base para el diagnóstico de feocromocitoma

La resonancia magnética y la tomografía axial computada son de uso incuestionable en la detección de adenomas y tumores suprarrenales malignos

DIAGNOSTICO

El estudio del paciente debe guiarse por las manifestaciones clínicas de la hiperproducción hormonal, y su detección a nivel sérico y urinario.

Diagnóstico diferencial

Deben descartarse estímulos extrasuprarrenales que generen hiperfunción glandular, como los tumores hipofisarios, o bien a nivel ovárico, como el arrhenoblastoma. Cuando la hipertensión arterial sea el signo principal en el paciente deben investigarse causas secundarias de la misma, principalmente renales o vasculares.

Complicaciones y secuelas

Las complicaciones están vinculadas a la cronicidad del estímulo hormonal y la malignidad o benignidad del proceso neoplásico. Es importante comentar que en los feocromocitomas se ha detectado persistencia de hipertensión arterial sistémica hasta en 10% de los casos (y también en el síndrome de Cushing, en el cual es una manifestación importante), a pesar de la extirpación quirúrgica de la tumoración.

Se ha detectado persistencia de hipertensión arterial sistémica hasta en 10% de los casos de feocromocitoma, aunque también en el síndrome de Cushing

Tratamiento

El Tratamiento de las neoplasias suprarrenales, sean adenomas o carcinomas, siempre es quirúrgico. La terapéutica farmacológica en la hiperproducción hormonal es transitoria en tanto se programa la intervención quirúrgica electiva.

El Tratamiento de las neoplasias suprarrenales siempre es quirúrgico, sean adenomas o carcinomas

LECTURAS RECOMENDADAS

- Abram M, Petier P. The role of adrenal gland X ray computed tomography and scintigraphy using radiolabelled noncholesterol in the etiological diagnosis of primary hiperadrenalism. *Rev Med Intern* 1993;14(7):691.
- Bravo LE, Gifford WR. Pheocromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22(2):329.
- Chambers WL. Adrenal cortical carcinoma in a male with excess gonadotropin in the urine. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;9:451.
- Gajraj, Young AE. Adrenal incidentaloma. *Br J Surg* 1993;80:422.
- Meador CK. Cause of Cushing's syndrome arising from non-endocrine tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;22:693.
- Ratcliffe JG. Tumor and plasma ACTH syndrome. *Clin Endocrinol* 1984; 1:27.
- Vassilopoulou-Sellin R, Guinée VF, Klein MJ. Impact of adjuvant mltotane on the clinical course of patients with adrenocortical cáncer. *Cancer* 1993;71:3119.

37 ■ Hipogonadismo

Francisco tanderos González

DEFINICIÓN

El hipogonadismo es la disminución de las funciones testiculares endocrina y gametógena, lo cual retarda el crecimiento y el desarrollo sexual o provoca insuficiencia reproductiva.

CLASIFICACIÓN

De acuerdo con la secreción sérica de gonadotropinas, hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH), el hipogonadismo se divide en dos categorías: hipergonadotrópico e hipogonadotrópico.

Hipogonadismo hipogonadotrópico

Se denomina secundario y se debe a alteración del eje hipotálamo-hipófisis. Desde el punto de vista clínico se considera como un síndrome caracterizado por deficiencia de la secreción de gonadotropinas. Las concentraciones de LH y FSH están disminuidas o ausentes, y la testosterona es normal o alta.

Etiología

El hipogonadismo hipogonadotrópico o secundario se debe a disminución de la secreción de gonadotropinas por diversas causas, que van desde padecimientos neoplásicos, hipotálamicos o hipofisarios y enfermedades crónicas, hasta síndromes de presentación rara (cuadro 37-1).

Manifestaciones clínicas

Se dividen en dos grupos: manifestaciones por hipogonadismo y alteraciones somáticas.

MANIFESTACIONES POR HIPOGONADISMO

En el varón se deben evaluar los datos de hipogonadismo después de los 14 años de edad. Estos sujetos tienen un esqueleto de tipo eunocoidal y pequeño, con testículos

Cuadro 37-1. Causas de hipogonadismo hipogonadotrópico

<i>Alteraciones de sistema nervioso central, hipotálamo e hipófisis</i>	<i>Vinculadas a otras alteraciones</i>
1. Craneofaringioma	1. Hipotiroidismo
2. Germinoma	2. Enfermedades crónicas
3. Tumores hipofisarios	a. Enfermedad de Crohn
4. Glioma óptico	b. Enfermedad renal
5. Histiocitosis X	c. Talasemia
6. Defectos del desarrollo	d. Fibrosis quística
7. Hipopituitarismo idiopático	3. Anorexia nerviosa
a. Múltiples hormonas hipofisarias	4. Síndrome de Prader-Willi
b. Deficiencia de hormona del crecimiento	5. Síndrome de Laurence-Moon
c. Deficiencia de hormona luteinizante	
8. Secundaria a radiación del sistema nervioso central	

pequeños en forma bilateral. En la mujer no se manifiestan datos de pubertad sino después de los 12 años; presentan signos de infantilismo sexual, amenorea primaria y escaso o nulo crecimiento de las glándulas mamarias y de los genitales externos.

ALTERACIONES SOMÁTICAS

Son diversas y dependen de las alteraciones que provoque el hipogonadismo. Casi siempre hay retraso mental, defectos craneofaciales o de la línea media (como labio y paladar hendidos), y displasia setoóptica. Cuando hay síndrome de Kallmann se acompaña de anosmia por hipoplasia o agenesia del nervio olfatorio. El síndrome de Prader-Willi se vincula con obesidad, hipotonía infantil, talla corta, retraso mental, manos y pies pequeños. El síndrome de Lawrence-Moon-Biedl se vincula con obesidad, retraso mental, retinopatía pigmentaria y polidactilia.

Diagnóstico

CUANTIFICACION DE GONADOTROPINAS Y TESTOSTERONA

Las cifras séricas de FSH y LH en pacientes con hipogonadismo están bajas o prácticamente son nulas. Rara vez hay límites normales. Las concentraciones séricas de testosterona y 17-P-estradiol son normales o altas.

PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON GnRH

La administración de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) con bomba de infusión durante 90 a 120 minutos produce patrones de reacción como: *a)* incrementos de FSH y LH; *b)* ausencia de respuesta; *c)* sólo aumenta la LH, y *d)* sólo aumenta la FSH.

DEMOSTRACIÓN DE OTRAS ALTERACIONES

Para establecer la causa del hipogonadismo es importante buscar otros factores que condicionen el problema. Se debe solicitar determinación de los niveles séricos de prolactina, hormona del crecimiento, hormona estimulante del tiroides, tiroxina y triyodotironina.

ESTUDIOS RADIOGRÁFICOS

Se deben orientar según la causa probable del hipogonadismo. La radiografía simple de cráneo establece la edad ósea y permite buscar anomalías a nivel de la silla turca,

como erosiones que puedan indicar la presencia de tumoración hipofisaria. A todo paciente con diagnóstico de hipogonadismo se le debe efectuar tomografía computada de cráneo con reconstrucción de la silla turca para descartar tumoración hipofisaria. La imagen por resonancia magnética tiene mejor resolución para determinar el tamaño de la neoplasia y su localización precisa.

Hipogonadismo hipergonadotrópico

Se denomina primario porque la afección primaria es en los testículos y altera la espermatogénesis. Los valores séricos de gonadotropinas están aumentados y la testosterona se halla disminuida o ausente.

Etiología y manifestaciones clínicas

La causa principal es un trastorno primario testicular que puede tener múltiples orígenes, algunos muy comunes y otros raros (cuadro 37-2). En este capítulo se revisarán sólo algunos.

El síndrome de Klinefelter es la causa más común de hipogonadismo en el varón. Se caracteriza por la presencia de uno o más cromosomas X supernumerarios. Los sujetos que lo padecen tienen aspecto eunucoide, disminución del coeficiente intelectual y alteraciones de la personalidad. Los testículos son pequeños (menores de 2 cm) y de consistencia firme. Se observa ginecomastia en 25% de los enfermos.

En el síndrome de Noonan los pacientes presentan cardiopatía congénita, talla baja, hipogonadismo y criptorquidia; el cariotipo es normal en 45% de los sujetos. En la distrofia miotónica, 80% de los pacientes tienen alopecia, cataratas, debilidad muscular y atrofia testicular; el diagnóstico se establece por biopsia testicular. Los defectos enzimáticos son congénitos y múltiples; producen alteración de la función testicular y se caracterizan por genitales ambiguos o pseudohermafroditismo.

Los sujetos con resistencia a los andrógenos son genotípicamente varones, pero fenotípicamente mujeres. Desde el punto de vista clínico se observa amenorrea primaria, desarrollo mamario y vagina formada en dos tercios distales; hay ausencia de útero y trompas uterinas. Mediante exámenes de laboratorio se descubre aumento de LH, testosterona y 17-3 estradiol. La FSH es normal.

El hipogonadismo en el varón se deriva del síndrome de Klinefelter; se caracteriza por la presencia de uno o más cromosomas X supernumerarios, aspecto eunucoide, disminución del coeficiente intelectual y alteraciones de la personalidad

Cuadro 37-2. Causas de hipogonadismo hipergonadotrópico

I. Síndromes de disgenesia gonadal	IV. Insuficiencia gonadal bilateral
1. Síndrome de Turner (45 0X)	1. Afección testicular u ovárica
2. Variantes de cromatina positiva	a. Radiación
3. Disgenesia gonadal familiar y esporádica (46 XX)	b. Quimioterapia
4. Disgenesia gonadal familiar y esporádica (46 XY)	2. Insuficiencia ovárica primaria
II. Síndrome de insensibilidad a los andrógenos	a. Ooforitis autoinmunitaria
III. Síndrome de Klinefelter	b. Síndrome de resistencia ovárica
	c. Galactosemia
	3. Insuficiencia testicular primaria
	a. Defecto de la síntesis de testosterona
	b. Hiperplasia suprarrenal congénita
	c. Resistencia a la hormona luteinizante
	i. Anorquidia
	ii. Criptorquidia
	4. Síndrome de Noonan
	5. Síndrome de resistencia parcial a los andrógenos
	6. Síndrome de células de Sertoli
	7. Distrofia miotónica
	8. Telangiectasia atáxica
	9. Síndrome de Bloom

Diagnóstico

ANÁLISIS DE SEMEN

Se debe valorar la cantidad de espermatozoides en 1 a 6 ml de semen. La presencia de menos de 20 millones de espermatozoides por mililitro indica azoospermia.

CUANTIFICACIÓN DE GONADOTROPINAS Y TESTOSTERONA

Los valores de FSH y LH son altos, en tanto que la concentración sérica de testosterona es baja o nula. La cuantificación de testosterona se realiza tres veces. Las cifras de testosterona total son menores de 300 ng/100 ml, y la testosterona libre es menor de 50 ng/ml.

ESTUDIO DEL CARIOTIPO

El diagnóstico etiológico se establece por el cariotipo, que es variable según la enfermedad que se encuentre. En el síndrome de Klinefelter se observa la siguiente morfología cromosómica: 47XXY o sus variedades 47XXXXY y 49XXXXY con cromatina en Y; en algunos casos los pacientes son negativos a cromatina. En los casos gonadales el cariotipo puede ser 45X0 o 46XX. En algunas ocasiones el cariotipo es normal.

En el síndrome de Klinefelter se observa la siguiente morfología cromosómica: 47XXY o sus variedades 47XXXXY y 49XXXXY con cromatina en Y

BIOPSIA TESTICULAR

La biopsia testicular establece el diagnóstico y sólo está indicada cuando no se define la causa del hipogonadismo, a pesar del cariotipo.

Tratamiento

El Tratamiento se divide en etapa prepuberal y etapa adulta para ambos casos de hipogonadismo.

ETAPA PREPUBERAL

La terapéutica en niños se puede iniciar con 50 mg de enantato de testosterona por vía intramuscular cada mes para producir vello púbico y crecimiento testicular. Se suspende si ocurren fenómenos espontáneos de pubertad; en caso contrario se continúa con incrementos de 50 mg cada seis meses hasta llegar a una dosis total de 200 mg al mes. Otro Tratamiento es la aplicación subcutánea de 200 a 500 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) dos o tres veces por semana. Esta terapéutica se continúa hasta que haya desarrollo testicular o se normalicen los valores de testosterona.

El Tratamiento en niñas se inicia con dosis bajas de estrógenos. La administración de 0.3 mg de estrógeno conjugado cada tercer día produce crecimiento mamario. La dosis debe incrementarse gradualmente cada seis meses hasta alcanzar 0.625 mg/día al año de Tratamiento. Para inducir la menstruación se administran 0.65 mg de estrógenos conjugados desde el día uno hasta el 26, y del 17 al 26 se administran 5 mg de acetato de medroxiprogesterona.

La terapéutica en niños se inicia con 50 mg de enantato de testosterona IM al mes para producir vello púbico y crecimiento testicular

El Tratamiento en niñas se inicia con dosis bajas de estrógenos conjugados cada tercer día para producir crecimiento mamario e inducir la menstruación

ETAPA ADULTA

El Tratamiento inicial es con 100 mg de cipionato o enantato de testosterona por vía intramuscular, dos o tres veces por semana durante un periodo de dos o tres meses, y se

incrementa hasta 200 a 300 mg cada tres meses. La virilización aparece en el sexto mes y el tratamiento completo se extiende hasta un año. Recientemente se han aplicado parches transdérmicos en la piel del escroto, ya sea diario o cada tercer día, con lo que se obtienen valores séricos adecuados de testosterona; también se pueden administrar preparaciones de testosterona de acción prolongada.

El tratamiento con gonadotropinas exógenas, hCG y hormonas menotróficas se utiliza para estimular la virilización y la fertilidad en el varón. El tratamiento con hCG se inicia con dosis de 500 a 1 000 U por vía subcutánea o intramuscular tres veces a la semana, con ajuste gradual acorde al crecimiento testicular y los valores de testosterona. Si a los seis o 12 meses no hay crecimiento testicular, se puede combinar el tratamiento con hormonas menomórficas en dosis de 37.5 a 150 UI por vía intramuscular tres veces por semana.

El tratamiento con GnRH ha dado buenos resultados. La administración subcutánea con bomba de infusión produce una dosis que varía entre 1 y 5 mg/pulso hasta 20 a 100 mg/pulso. La dosis habitual es de 11.5 mg/pulso cada 120 minutos. La reacción se observa a los 14 días de tratamiento, y se considera adecuada el aumento del volumen testicular y el peso corporal del paciente. Cada dos a cuatro semanas se debe realizar cuantificación de testosterona y gonadotropinas, así como análisis del líquido seminal.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Hoffman A, Crowley W. Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low doses GnRH. *N Engl J Med* 1993;30:1286.
- Kletter GB, Kelch RP. Effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in the precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(2):331.
- Krish JA, Bastian W, Cohén HL, Glassberg KI. Precocious puberty in a child with unilateral Leydig cell tumor of the testis following orchiopexy. *J Urol* 1993;150:183.

38 ■ Pubertad precoz

Amalia C. Mota Hernández

DEFINICIÓN

La pubertad precoz corresponde al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios; en las niñas ocurre antes de los ocho años de edad y en los niños antes de los nueve en relación con el fenotipo; es decir, virilización en el varón y feminización en la mujer. A esto se le llama precocidad isosexual. Si los caracteres no están vinculados con el sexo genético se denomina precocidad heterosexual. Las características correspondientes a cada sexo se tratarán por separado.

PUBERTAD EN EL VARÓN

La pubertad precoz verdadera o precocidad isosexual completa ocurre en el momento en que tienen lugar la virilización y la espermatogenia prematuras, en tanto que en la pseudopubertad precoz o precocidad isosexual incompleta no hay activación prematura del sistema hipotálamo-hipófisis. En la práctica apenas se identifican las diferencias, ya que en los síndromes de virilización puros se puede activar la secreción de gonadotropina en forma secundaria y vincularse al desarrollo de la espermatogénesis. Por otra parte, la producción local de andrógenos, como en los tumores de células de Leydig, da

lugar a áreas locales de espermatogénesis alrededor del tumor, por lo que a pesar de las diversas clasificaciones es más simple subdividir estos trastornos en pubertad precoz y pseudopubertad.

Síndromes de virilización

Hay aumento de testosterona plasmática inapropiado para la edad, como en los tumores de células de Leydig, los tumores secretores de gonadotropina coriónica humana, los tumores suprarrenales, la hiperplasia suprarrenal congénita y la administración exógena de androgenos. Los tumores de células de Leydig son raros; sin embargo, deben sospecharse en niños con asimetría testicular. Los tumores suprarrenales secretan grandes cantidades de androgenos suprarrenales, sobre todo androstenediona y dehidroepiandrosterona, que se convierten parcialmente en testosterona con el subsecuente aumento de la secreción de 17-cetosteroides. La administración de glucocorticoides no suprime la eliminación de 17-cetosteroides hasta un límite normal en los pacientes con tumores testiculares o suprarrenales, a diferencia de lo que ocurre cuando se aplica este Tratamiento en la hiperplasia suprarrenal congénita. Pese a la terapéutica con esteroides, esta enfermedad puede causar pubertad precoz verdadera, siempre y cuando el aumento de las concentraciones de androgenos haya producido maduración hipotalámica (cuadro 38-1).

La "precocidad", independiente de las gonadotropinas, se relaciona en ocasiones con hiperplasia de las células de Leydig sin presencia de tumor. La virilización suele iniciarse a los dos años de edad, al aumentar los valores de testosterona a los niveles del adulto; sin embargo, las cifras de hormona luteinizante (LH) inmunorreactiva y bioactiva, y la respuesta a la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone*) corresponden a la etapa prepuberal. Esta anomalía se hereda como trastorno autosómico limitado al varón.

Activación del sistema hipotálamo-hipofisis

Esta situación puede ser idiopática o causada por tumores. En los casos típicos se relaciona con las características de la pubertad anormal, es decir, brote de gonadotropinas relacionado con el sueño, incremento de LH plasmática bioactiva y aumento de la reacción de las gonadotropinas a la hormona liberadora de la hormona luteinizante.

PUBERTAD EN LA NIÑA

Se dice que la pubertad precoz aparece cuando el inicio del botón mamario ocurre antes de los ocho años de edad o cuando la menarquía empieza antes de los nueve años. La

Cuadro 38-1. Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz en niños

Pubertad isosexual verdadera (central o dependiente de gonadotropinas)

- Gonadotropinas séricas puberales, prueba puberal de GnRH
- Prueba puberal de testosterona
- Agrandamiento testicular puberal normal

Seudopubertad precoz (periférica o síndromes de virilización)

- Tumor secretor de gonadotropina
 - hCC o LH alta, sin aumento de la reacción de LH a GnRH
 - Testosterona sérica puberal o más alta
 - Agrandamiento testicular uniforme de leve a moderado
- Tumor de células de Leydig
 - Gonadotropinas séricas bajas, supresión de la reacción de GnRH
 - Testosterona sérica muy alta
 - Agrandamiento irregular y muy asimétrico de los testículos
- Testotoxicosis familiar
 - Gonadotropinas séricas bajas, supresión de la respuesta de GnRH
 - Testosterona sérica puberal o más alta
 - Testículos más grandes de 2.5 cm, pero más pequeños que lo esperado en la etapa puberal

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; hCC: gonadotropina coriónica humana; LH: hormona luteinizante.

pubertad precoz isosexual en la niña se clasifica en las tres categorías principales que se mencionan enseguida (cuadro 38-2).

Pubertad precoz verdadera

Se caracteriza por una secuencia prematura, pero en otros aspectos normal, del desarrollo puberal, incluido el aumento de la secreción de gonadotropinas y los ciclos menstruales ovulares. En 90% de los casos se observa pubertad temprana constitucional o idiopática. No hay causa alguna para la maduración del eje hipotálamo-hipófisis. La aparición prematura de los caracteres sexuales secundarios se relaciona también con alteraciones emocionales significativas, quizá ligadas a la aparición de periodos menstruales prematuros; en 10% de los casos se vincula con trastornos orgánicos del sistema nervioso central, como tumores (ependimoma, gliomas hipotálamicos, hamartomas), infecciones (encefalitis, meningitis) o procesos degenerativos y otros más (hidrocefalia, esclerosis tuberosa y neurofibromatosis). Una de las causas raras es la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante debida a déficit de 21-hidroxilasa.

Seudopubertad precoz

Hay femlización en la niña por aumento de la producción de estrógenos, aunque no ovula ni presenta menstruaciones cíclicas. Las causas más frecuentes son los quistes o tumores ováricos que secretan estrógenos, como los tumores de células de la teca granulosa. En el síndrome de Peutz-Jeghers se vinculan además pólipos intestinales y pigmentación de las mucosas. Hay tumores ováricos productores de estrógenos o andrógenos (que se convierten en estrógenos fuera del ovario), como los disgerminomas, teratomas, cistadenomas y carcinomas ováricos. Otras causas son el síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa polioestótica); hipotiroidismo primario con aumento de la hormona liberadora de tirotrina (TRH), además de otras hormonas hipotálamicas que a su vez incrementan los valores de la hormona estimulante del foliculo (FSH) y la secreción de estrógenos (vinculada con galactorrea), así como el síndrome de Russell-Silver o disostosis craneofacial y asimetría corporal congénita relacionada con talla baja y femlización precoz. Por último, entre las causas cabe mencionar la ingestión de carne de animales tratados con estrógenos, así como los cosméticos y medicamentos que los contienen, como cremas para el eritema del pañal.

Cuadro 38-2. Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz en niñas

Pubertad isosexual verdadera (central o dependiente de gonadotropinas)

Gonadotropinas puberales séricas, prueba de GnRH
Prueba puberal de estradiol
Agrandamiento ovárico y uterino

Seudopubertad precoz (síndrome de femlización)

Tumor suprarrenal femlizante
Gonadotropinas séricas bajas, reacción puberal de GnRH
Estradiol y DHAS séricos altos
Ovarios puberales
Tumor de la célula granulosa
Gonadotropinas bajas, supresión de la respuesta de GnRH
Estradiol muy alto
Agrandamiento ovárico en el examen físico, USG, TAC o RM
Quiste folicular
Gonadotropinas séricas bajas, respuesta prepuberal a LH y GnRH, pero la FSH puede elevarse
Estradiol bajo o alto dependiendo de la etapa del quiste
Pueden verse los quistes con USG, TAC o RM

DHAS: sulfato de dehidroepiandrosterona; FSH: hormona foliculoestimulante; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; LH: hormona luteinizante; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computada; USG: ultrasonografía.

Precocidad isosexual incompleta

Es el desarrollo prematuro de una característica puberal aislada (telarca prematura, pubarca o adrenarca prematura) que reacciona a la secreción de estrógenos de manera transitoria o a un aumento en la respuesta del receptor.

DIAGNOSTICO

Es indispensable realizar una historia clínica completa y exploración física con examen rectoabdominal y ecografía abdominal, así como determinación de la edad ósea, hormonas tiroideas, TSH y gonadotropinas. En caso de no encontrar tumores en gónadas o en suprarrenales se efectúa radiografía de cráneo, tomografía computada de cráneo o resonancia magnética.

Tratamiento

Debe enfocarse a la causa subyacente. Cuando no se encuentra un origen aparente es necesario recurrir a la terapéutica médica. Los casos con tumoraciones del sistema nervioso central y las gónadas deben tratarse quirúrgicamente y con radioterapia.

En los síndromes de virilización, como la hiperplasia de las células de Leydig, se ha intentado reducir la testosterona plasmática mediante la administración de acetato de medroxiprogesterona o ketoconazol (en dosis altas produce insuficiencia suprarrenal por bloqueo de la liasa de testosterona). Asimismo, el acetato de medroxiprogesterona ha resultado útil en el Tratamiento de quistes foliculares ováricos recurrentes y en el síndrome de McCune-Albright, aunque se desconocen su eficacia y seguridad a largo plazo. La testolactona es un inhibidor competitivo de la aromatasa que convierte andrógenos en estrógenos; cuando se utiliza en pacientes con el síndrome antes mencionado logra disminuir las concentraciones de estrógenos, el volumen ovárico, la frecuencia de las menstruaciones y las tasas de crecimiento y maduración esquelética. La combinación de testolactona y espironolactona (de efecto antiandrógeno) es útil en el tratamiento de testotoxicosis familiar; el resultado es la restauración de la tasa normal de crecimiento y maduración ósea, y la suspensión de la progresión sexual.

Si en la pubertad precoz verdadera o idiopática hay lesión inoperable del sistema nervioso central, el Tratamiento indicado es con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), cuya dosis eficaz es de 4 mg/kg/día en inyección única y subcutánea. Los fracasos con este Tratamiento se atribuyen a esquemas erráticos o a la rápida depuración del péptido, lo cual disminuye la concentración del análogo cerca del final del intervalo de las inyecciones. La solución a estos problemas es la creación de una fórmula de depósito que produzca concentraciones altas de GnRH en un periodo de cuatro semanas; esto elimina la posibilidad de pulsos diarios y la carga que implican las inyecciones repetidas.

Otros análogos, como el acetato de medroxiprogesterona o de ciproterona, tienen resultados similares entre sí en cuanto a efectividad y reacciones adversas, y ambos pueden administrarse por vía oral o intramuscular; en ningún caso su eficacia se asemeja a la de la GnRH, aunque su costo espectacularmente menor los haga elegibles. Se encuentran en investigación otros análogos, como histerelín, buserelín, leuprolida, deslorelin, triptorelin y nafarelin, que pueden ser administrados desde los seis años de edad y cuyo rango terapéutico es de tres años y medio o más. Los análisis preliminares muestran resultados satisfactorios en comparación con ciproterona o medroxiprogesterona.

En los síndromes de virilización, como la hiperplasia de las células de Leydig, se ha intentado reducir la testosterona plasmática mediante la administración de acetato de medroxiprogesterona o ketoconazol

El Tratamiento en la pubertad precoz verdadera o idiopática con lesión inoperable del sistema nervioso central consiste en análogos de la hormona liberadora de gonadotropina

LECTURAS RECOMENDADAS

- Hoffman A, Crowley W. Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-doses of GnRH. *N Engl J Med* 1993;30:1286.
- Kletter GB, Kelch RP. Effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in the precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(2):331.

Krish JA, Bastian W, Cohén HL, Glassberg KI. Precocious puberty in a child with unilateral Leydig's cell tumor of the testis following orchidopexy. J Urol 1993;150:183.
 Wheller MD, Styne DM. Diagnóstico y Tratamiento de la pubertad precoz. Clin Ped Norteam 1990;6:1317.

39 ■ Ginecomastia

Miguel Ángel Arreóla Pereyra

DEFINICIÓN

Se llama ginecomastia al aumento concéntrico del tejido glandular y el estroma mamario, así como al aumento glandular benigno de la mama en el varón. Es unilateral o bilateral, y por lo general evidente a simple vista, aunque puede limitarse a hallazgos microscópicos. Se presenta al inicio como un cono subareolar palpable o tejido hiperplásico, y puede evolucionar hasta desarrollo completo, idéntico al de la mama de la mujer adulta.

Algunos autores han demostrado que alrededor de 40% de los varones normales, y hasta 70% de los hospitalizados, muestran tejido mamario palpable sin que se conozcan las causas de esta discrepancia. Por otro lado, en ocasiones es difícil diferenciar el tejido mamario verdadero de las masas de tejido adiposo, que no representan aumento de la glándula (lipomastia) y pueden evidenciarse por medio de mamografía o ecografía. De cualquier manera, el hallazgo de ginecomastia real puede revelar un estado patológico o una variante normal. Para efectos prácticos, cualquier tejido mamario palpable en el varón refleja endocrinopatía y obliga a un estudio limitado, excepto en los llamados estados fisiológicos. En estudios de necropsia se ha encontrado que la incidencia de ginecomastia es de 5 a 9 por ciento.

El crecimiento mamario en el varón depende de la producción de estrógenos si el cociente normal de andrógenos/estrógenos activos en el plasma o en la propia mama se altera a favor de los estrógenos. En el varón se acepta un cociente normal de producción de andrógenos/estrógenos de 100:1, y en plasma de 300:1 (testosterona/estradiol). La ginecomastia se desarrolla cuando la producción de testosterona disminuye, los estrógenos aumentan o el metabolismo normal se altera. Según se sabe, los estrógenos derivan de la misma testosterona producida por el varón al ocurrir decarboxilación.

Es de particular importancia clínica diferenciar la ginecomastia de otras causas de aumento del tamaño mamario masculino, como lipomas, carcinoma mamario, neurofibromas y obesidad. La diferencia entre ginecomastia y pseudoginecomastia se establece fácilmente sobre bases histológicas: la segunda se observa por lo general en obesos que muestran tejido adiposo aumentado, sin proliferación de conductos ni tejido conectivo; es raro encontrar verdaderos lipomas en mamas masculinas.

La ginecomastia también puede ocurrir de manera fisiológica en distintas etapas de la vida, o bien a consecuencia de diversos estados patológicos, como se explica a continuación.

Ginecomastia fisiológica

En la mayor parte de los casos es ocasionada por estados hormonales transitorios, como ocurre en la etapa fetal por los estrógenos maternos y en la adolescencia por el desequilibrio hormonal a favor de los estrógenos, que desaparece al poco tiempo de transcurrida esta etapa. En los ancianos ocurre por la excesiva producción de estradiol en los tejidos periféricos, por influencia de Tratamiento con medicamentos y por daño hepático crónico o renal de causa no establecida.

La frecuencia de ginecomastia según estudios de necropsia es de 5 a 9%

Es muy importante distinguir entre ginecomastia y otras causas de crecimiento mamario en el varón, como el carcinoma, los lipomas mamarios o la obesidad

Cuadro 39-1. Causas de ginecomastia patológica en pacientes hospitalizados y datos de necropsias

1. Desequilibrio hormonal endógeno	4. Hipogonadismo
2. Ingestión de hormonas exógenas y Tratamiento farmacológico	(síndrome de Klinefelter)
3. Neoplasias	5. Enfermedades sistémicas
Tumor de células de Leydig	Insuficiencia hepática
Tumor de células germinales	Insuficiencia renal
Hepatoma	Hipertiroidismo
Tumor suprarrenal feminizante	Diabetes mellitus tipo 2
Tumores hipofisarios	6. Otras

Ginecomastia patológica

Ocurre en todos los estados que provocan insuficiencia o deficiencia de la acción androgénica, o excesiva producción o acción estrogénica; las causas más frecuentes se mencionan en el cuadro 39-1.

DIAGNOSTICO

El estudio del paciente con ginecomastia comprende las siguientes etapas: 1) historia de ingesta de medicamentos; 2) exploración detallada de los testículos; 3) función hepática; 4) medición hormonal (17-cetosteroides en orina de 24 horas, gonadotropina coriónica humana, estradiol plasmático, hormona luteinizante, testosterona y prolactina), y 5) tomografía axial computada de silla turca. El diagnóstico se logra en menos de 50% de los pacientes. Autores como Nuttel sugieren que la ginecomastia transitoria puede o no puede formar parte de la constitución normal, y que no es necesariamente un estado patológico, aunque la alteración sea una ginecomastia real.

El estudio está indicado y es necesario cuando la mama masculina se torna dolorosa, lo que supone un crecimiento rápido cuando hay una masa de más de 4 cm de diámetro o bien cuando el contexto clínico lo sugiere (signos de hipoandrogenización o feminización).

Para determinar ginecomastia se requiere historia de ingesta de medicamentos; exploración detallada de los testículos; función hepática; medición hormonal y tomografía axial computada de la silla turca

Tratamiento

Cuando se ubica la causa se intenta corregirla hasta donde sea posible (p. ej., en casos de insuficiencia hepática, renal, diabetes mellitus tipo 2 y otros). Si se desconoce la etiología primaria el único Tratamiento es la intervención quirúrgica, que está indicada en las siguientes situaciones: presencia de problemas psicológicos derivados de la ginecomastia, crecimiento continuo o sospecha de tumoración. Los varones con ginecomastia tienen mayor riesgo de neoplasia mamaria, aunque la frecuencia es mínima. La terapéutica con tamoxifén (antiestrógeno) está indicada sólo en casos de ginecomastia dolorosa en pacientes que no sean idóneos para otro tipo de Tratamiento, como el quirúrgico.

El tamoxifén (antiestrógeno) está indicado sólo en casos de ginecomastia dolorosa, en pacientes que no sean idóneos para otro tipo de Tratamiento

LECTURAS RECOMENDADAS

- Funder JW, Mercer JE. Cimetidine, a histamine H₂ receptor antagonist, occupies androgen receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:189.
- Hollingsworth DR, Archer R. Massive virginal breast hypertrophy in puberty. *Am J Dis Child* 1993;125:293.
- Nichols GL, Modlinger RS. A study of the histopathology of human gynecomastia. *Gynecomastia* 1991;32:173.
- Niewoehner CV, Nuttal FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 1984;77:633.
- Nimrod A, Ryan KJ. Aromatization of androgens by human abdominal fat and breast fat tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;40:367.
- Schwartz IS, Wilens DL. The formation of acinar tissue in gynecomastia. *Am J Pathol* 1983;43:797.

40 ■ Síndromes de secreción hormonal ectópica

Salvador Ibarra Montañez

DEFINICIÓN

La secreción ectópica de hormonas ocurre en tumores de tejidos que normalmente no producen hormonas

El primer síndrome reconocido, descrito en 1928 por Brown, fue la producción de ACTH ectópica por un carcinoma broncogénico

La secreción ectópica de hormonas es la que ocurre en tumores derivados de tejidos que normalmente no producen hormonas. Al parecer, muchas hormonas son distribuidas ampliamente, y puede esperarse que las líneas celulares que las producen continúen esa función después de su transformación neoplásica, por lo que esta situación no se considera como un síndrome verdadero de secreción ectópica.

El primer síndrome reconocido fue la producción de ACTH ectópica por un carcinoma broncogénico, descrita en 1928 por Brown, quien encontró un tumor de células de avena en pulmón con hiperplasia suprarrenal y síndrome de Cushing manifestado por hipertensión arterial, intolerancia a carbohidratos e hirsutismo. Leyton fue el primero en sugerir que un tumor no endocrino podía producir una sustancia similar a la ACTH, y Liddle acuñó el término síndrome de "ACTH ectópica".

ETIOLOGÍA

No se conoce la incidencia de esta entidad, aunque se estima que es cercana a 10%, como se observa en los informes de pacientes con cáncer. Algunos factores que pueden influir en el conocimiento de este aspecto son: poca sospecha; seguimiento inadecuado de los pacientes con cáncer; actitud deficiente del investigador clínico; escasos recursos de laboratorio; hormona ectópica con efectos crónicos, pero enfermedad de corta duración; que la secreción ectópica de hormona sólo reemplace a la hormona normal (retroalimentación negativa); que el síndrome de hormona ectópica esté oculto por un síndrome paraneoplásico; secreción ectópica de hormonas no identificadas; hormona ectópica sin efectos clínicos; precursores de la hormona sin actividad biológica, y desconocimiento de la literatura médica.

Se ha propuesto una variedad de mecanismos para explicar la secreción de hormonas ectópicas, pero cualquier hipótesis debe considerar los siguientes fenómenos: que los tumores sinteticen y secreten hormonas peptídicas y glucopeptídicas, pero no esteroides, yodotironinas o aminas biogénicas; que las hormonas deben ser idénticas a las normales en estructura y actividad biológica; que los tumores sinteticen y secreten precursores de hormonas; que los tumores secreten múltiples hormonas no relacionadas; que los tumores puedan producir fragmentos no detectables de hormonas; que la secreción sea autónoma; que la secreción pueda ocurrir tardíamente en la evolución de un tumor, y una amplia variedad de tumores pueda secretar hormonas específicas.

Lamentablemente, ninguna de las hipótesis satisface ampliamente las observaciones anteriores; sin embargo, las siguientes explican el origen de los tumores productores de hormonas ectópicas. La *hipótesis de la esponja* afirma que el tumor absorbe las hormonas ectópicas de la circulación, y cuando ocurre la muerte celular tumoral éstas son liberadas. La *hipótesis de desrepresión* sugiere que la síntesis de hormonas ectópicas es resultado de desrepresión de las células tumorales de aquellas porciones del genoma codificado para una variedad de péptidos, entre éstos las hormonas; sin embargo, esta explicación no aclara por qué ciertas hormonas rara vez son sintetizadas, por qué ciertas hormonas se vinculan con tumores específicos y por qué el fenómeno no es generalizado. La *hipótesis de las células endocrinas* afirma que los tumores secretores proceden de células relacionadas embriológicamente con los precursores del tejido endocrino normal, capaces por sí mismas de secretar otras hormonas; estas células, derivadas de la cresta neural, tienen características histoquímicas y estructurales comunes y se han

La hipótesis de la esponja afirma que el tumor absorbe las hormonas ectópicas de la circulación; la de desrepresión sugiere que la síntesis de hormonas ectópicas es resultado de desrepresión de las células tumorales de porciones del genoma codificado para diversos péptidos; la de las células endocrinas afirma que los tumores secretores proceden de células relacionadas embriológicamente con los precursores del tejido endocrino normal

Las células APUD provienen de la cresta neural y tienen características histoquímicas o estructurales comunes

definido como células APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*) o de captación del precursor de amina y de descarboxilación (5-hidroxitriptamina y dopamina). Otras hipótesis se refieren al estado de represión variable del DNA tipo 1 o tipo 2, a la mutación de genes y a la hibridación celular, pero tienen poco fundamento por lo que no son ampliamente aceptadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En 1973, Omenn desarrolló una guía para detectar, por el tipo celular, las neoplasias que producen hormona ectópica (cuadro 40-1).

En el síndrome de ACTH ectópica el tumor contiene grandes cantidades de ACTH biológicamente activa, lo cual se demostró mediante técnicas de inmunorreactividad en pacientes con síndrome de Cushing sin manifestaciones clínicas. La ACTH estaba presente como "ACTH grande", una forma de alto peso molecular convertida a su forma activa por incubación con tripsina. La ACTH de alto peso molecular puede corresponder a propiomelanocortina, uno de sus precursores. Se han descrito otros péptidos de propiomelanocortina (P-endorfina y lipotrofina) en diversos tejidos no hipofisarios, principalmente feocromocitomas y cáncer pulmonar.

Casi 50% de los tumores que producen ACTH biológicamente activa corresponden a carcinoma de pulmón, predominantemente de células pequeñas o en avena; también se ha informado de adenomas bronquiales, carcinomas medulares de tiroides y feocromocitomas. Los carcinomas de timo y páncreas constituyen 10% de los tumores, seguidos de casos aislados de carcinoma de hígado, próstata y glándula mamaria. De los casos informados, sólo 1 a 3 % de los tumores de células pequeñas de pulmón se vincula con síndrome de Cushing, y además se ha comunicado que pueden producir otras hormonas; al respecto se menciona la vinculación de síndrome de Zollinger-Ellison con calcitonina y catecolaminas. También se han descrito melanomas, plasmacitoma y leucemia mieloblástica aguda.

El síndrome ocurre sobre todo en varones, aproximadamente en el quinto o sexto decenios de la vida. Los síntomas duran menos de seis meses, lo cual se atribuye a la malignidad de la neoplasia subyacente. Los síntomas son secundarios a la excesiva producción de cortisol; las características más frecuentes consisten en debilidad muscular proximal, cambios mínimos en la distribución de grasa, pérdida de peso, hipertensión e hiperpigmentación. También son importantes las manifestaciones de exceso de mineralocorticoides, por lo que se observa edema e hipopotasemia vinculada con sodio sérico elevado o normal, y por último intolerancia a la glucosa. En contraste, los pacientes con tumor de crecimiento lento, como el carcinoide, muestran el cuadro clínico típico del síndrome de Cushing, indistinguible del síndrome de Cushing de origen hipofisario.

Ya se han comentado las anomalías bioquímicas, que se refieren básicamente a la determinación de ACTH, cortisol, hipopotasemia, alcalosis metabólica, intolerancia a carbohidratos y diabetes mellitus evidente. Se puede utilizar la prueba de supresión con dexametasona y la medición de 17-hidroxycorticoides (17-OHCS); también se

El carcinoma del pulmón contiene grandes cantidades de ACTH biológicamente activa

Cuadro 40-1. Neoplasias que producen hormonas ectópicas

Hormona	Neoplasia
Adrenocorticotrópica (ACTH)	Pulmón (células en avena), adenoma bronquial, timo, islotes pancreáticos
Parathormona (PTH)	Riñón, pulmón, páncreas, ovario, epitelios escamosos
Arginina-vasopresina	Pulmón (células grandes)
Conadotropina (hCC)	Hígado
Hormona del crecimiento (CH)	Pulmón (adenocarcinoma), estómago
Eritropoyetina	Cerebro (hemangioma), feocromocitoma, hepatoma
Renina	Pulmón (células en avena)
Factor hipoglucémante	Mesodermo retroperitoneal, hígado

deben buscar marcadores tumorales como oc-fetoproteína, antígeno carcinoembrionario, marcadores oncofetales o gonadotropina coriónica humana, igual que otras hormonas, como gastrina, somatostatina, polipéptidos pancreáticos y polipéptido intestinal vasoactivo, que son de utilidad diagnóstica.

El diagnóstico por imagen se debe orientar al tipo de estudio que se desee realizar, desde placas simples hasta tomografía axial computada o resonancia magnética.

Tratamiento

La intervención quirúrgica es el Tratamiento de elección en tumores benignos secretores de ACTH, con buena perspectiva de vida

La intervención quirúrgica es el Tratamiento de elección en la mayor parte de los casos. Extraer tumores benignos secretores de ACTH, particularmente el carcinóide y los feocromocitomas, genera una buena perspectiva de vida. Algunos tumores malignos con diseminación a nódulos linfoides locales, como el carcinóide bronquial y el carcinoma medular de tiroides, pueden extraerse radicalmente con sobrevida de varios años.

En el caso de tumores pulmonares, como el de células pequeñas, el Tratamiento quirúrgico ya es inútil cuando se hace el diagnóstico. Otro recurso terapéutico es la radioterapia, pero sus resultados son escasos. Por último, se puede recurrir a quimioterapia, inmunoterapia y medicamentos que inhiben la producción de ACTH, como somatostatina u octreótido. Se han utilizado inhibidores de la secreción de cortisol, como aminoglutetimida, metirapona, ketoconazol, miltotane y antagonistas de glucocorticoides, con resultados no muy alentadores.

SÍNDROME DE HORMONA PARATIROIDEA ECTÓPICA

El síndrome de PTH ectópica fue descrito en 1941 para explicar la hipercalcemia y la hipofosfatemia en un paciente con hipernefroma. La causa más común de hipercalcemia son las lesiones metastásicas de tumores malignos, seguidas por hiperparatiroidismo. Los tumores que más se vinculan con hipercalcemia en ausencia de metástasis ósea son el carcinoma de células escamosas del pulmón y el adenocarcinoma renal; también se ha informado de otros tumores, como los de mama, parótidas, esófago, hígado, vesícula biliar, páncreas, colon y próstata, así como melanoma, mieloma, leucemias, etc. El término hiperparatiroidismo ectópico o síndrome de PTH ectópica debe aplicarse sólo en casos de hipercalcemia vinculada a malignidad, en que el criterio para la secreción ectópica de PTH sea satisfecho de manera convincente.

Otras causas de hipercalcemia relacionada con malignidad incluyen la formación tumoral de prostaglandinas, el factor de actividad osteoclástica, y quizás otras sustancias osteolíticas aún no identificadas.

La hipercalcemia relacionada con malignidad puede incluir manifestaciones como poliuria, polidipsia y deshidratación

Las manifestaciones clínicas de hipercalcemia relacionadas con malignidad son similares a las de hipercalcemia de otra etiología, como anorexia, náuseas, vómito, "calambres" abdominales y estreñimiento. También se informa de alteraciones neurológicas, disfunción cerebral —como letargo, sopor, confusión— y estado de coma. Las manifestaciones renales incluyen poliuria, polidipsia y deshidratación. Puede haber trastornos del ritmo cardíaco y arritmias idioventriculares que pueden causar la muerte.

La hipercalcemia en pacientes con tumores malignos se considera como un signo grave de mal pronóstico. Debe efectuarse diagnóstico diferencial con otras causas, aunque se haya demostrado la existencia de un tumor maligno. Una hipercalcemia de más de un año de evolución, la presencia de litiasis renal recurrente o la resorción ósea subperióstica establecen el diagnóstico de hiperparatiroidismo. Deben buscarse metástasis óseas y efectuar citología de médula ósea; también se determinarán los niveles séricos de PTH mediante radioinmunoanálisis. Es importante el diagnóstico de PTH ectópica, ya que el tumor en ocasiones es más diferenciado y susceptible de Tratamiento quirúrgico. Los carcinomas de células renales y de células escamosas del pulmón comprenden hasta 66% de los casos; el resto corresponde a otros tumores. El Tratamiento de la hipercalcemia es similar al del paciente con hiperparatiroidismo.

SÍNDROME DE VASOPRESINA ECTOPICA

Conocido en la literatura médica como "secreción inadecuada de hormona antidiurética" (SIADH), fue descrito por vez primera en 1957 por Schwartz y Bartter. En 1963, Amatruda demostró la asociación de hiponatremia con carcinoma pulmonar al descubrir en éste una sustancia similar a la hormona antidiurética.

La manifestación clínica de este síndrome se caracteriza por retención de agua, hipoosmolaridad sérica y orina hiperosmolar. La aparición de los síntomas es gradual y está vinculada a disminución sérica de sodio, que alcanza valores de 120 meq/L o menos. Los síntomas incluyen cefalea leve, debilidad muscular generalizada, apatía, letargo, somnolencia y confusión. Si la disminución de sodio es más drástica, los síntomas frecuentes son anorexia, náuseas y vómito, y si las cifras de Na sérico son menores de 110 meq/L, el síndrome evoluciona a coma, convulsiones, hipotermia, hiporreflexia y muerte. El Tratamiento indicado es la extracción del tumor, pero el carcinoma de células pequeñas del pulmón es irresecable. En la actualidad se utilizan combinaciones de quimioterápicos. La restricción de agua es la terapéutica inicial; si los valores séricos de Na son muy bajos se pueden utilizar soluciones de sodio hipertónico por vía intravenosa.

La secreción inadecuada de hormona antidiurética, o síndrome de vasopresina ectópica, fue descrito por Schwartz y Bartter en 1957; se caracteriza por retención de agua, hipoosmolaridad sérica y orina hiperosmolar

SÍNDROME DE GONADOTROPIÑAS ECTOPICAS

En 1959 se demostró este síndrome en un extracto de carcinoma hepático obtenido de un niño con pubertad precoz. Esta última y la ginecomastia se han vinculado con la secreción de gonadotropinas (hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante) por tumores no hipofisarios ni trofoblásticos. En la pubertad precoz hay una tasa elevada de testosterona, en tanto que en los adultos hay ginecomastia que puede deberse a estimulación excesiva del testículo, con formación de estrógenos a partir de precursores androgénicos.

Hasta hace algunos años se consideraba a las gonadotropinas como marcadores tumorales idóneos; sin embargo, en la actualidad se han descrito sustancias similares en la orina de varones normales y mujeres posmenopáusicas, así como en varios tejidos normales. Por tanto, para considerar las gonadotropinas como ectópicas deben excluirse tanto metástasis de un tumor del trofoblasto (mola hidatidiforme y coriocarcinoma) como tumores testiculares primarios (seminomas trofoblásticos) o de ovario (disgerminoma). También se ha informado de germinomas, carcinoma embrionario, teratocarcinomas, pinealomas ectópicos y coriocarcinomas. En algunos casos ha sido difícil diferenciar un carcinoma pulmonar anaplásico de un coriocarcinoma. La mayor incidencia de producción ectópica de gonadotropina corresponde a carcinoma pulmonar; también se ha comunicado en carcinomas de mama, esófago, mediastino, estómago, colon, recto, hígado, páncreas y riñón, en melanoma y timoma, y en otros con menor frecuencia.

Ya se ha señalado que las manifestaciones clínicas importantes de este síndrome son la pubertad precoz en niños y la ginecomastia en adultos. Los primeros presentan crecimiento lineal acelerado, virilización y hepatomegalia; pueden tener anomalías congénitas como espina bífida oculta y hemihipertrofia de la lengua y las extremidades. La ginecomastia de los adultos por lo general es bilateral, en ocasiones dolorosa; estos pacientes tienen niveles altos de estradiol. El tumor por sí mismo produce estrógenos al convertir la dehidroepiandrosterona en estradiol.

La demostración de niveles altos de gonadotropinas y estradiol confirma el diagnóstico. El nivel de testosterona es normal, lo que sugiere que el testículo es refractario a las gonadotropinas tumorales. La gonadotropina es un dímero compuesto por las subunidades alfa y beta; esta última confiere la especificidad biológica y la inmunoreactividad.

La terapéutica debe enfocarse al tumor, aunque el pronóstico es malo en la mayor parte de los casos. Si hay ginecomastia puede tratarse con mastoplastia.

También se ha informado la presencia de hipertiroidismo en embarazos molares y coriocarcinomas, los cuales no se aceptan como casos de hormonas ectópicas porque éstas se han encontrado en placenta. Esta vinculación es muy rara; se distingue de la

La pubertad precoz y la ginecomastia se han vinculado con la secreción de gonadotropinas por tumores no hipofisarios ni trofoblásticos

El carcinoma pulmonar tiene la mayor incidencia de producción ectópica de gonadotropinas, pero también ocurre en carcinomas de mama, esófago, mediastino, estómago, colon, recto, hígado, páncreas y riñón, en melanoma y timoma

La hipoglucemia asociada a tumor no endocrino es difícil de controlar y puede llevar a la muerte

enfermedad de Graves en que no hay exoftalmos ni edema pretibial. En algunos varones puede observarse ginecomastia asociada a hipertiroidismo por conversión de testosterona a estradiol. El Tratamiento es la extirpación del tumor.

La hipoglucemia relacionada con tumor no endocrino es difícil de controlar y puede llevar a la muerte. El tumor quizá sea de origen mesenquimatoso, como fibrosarcoma, mesotelioma, liposarcoma y leiomioma; cerca de 20% de los casos se vinculan con hepatoma, 10% con carcinoma gastrointestinal y 5 a 10% con carcinoma adrenocortical; también se han vinculado con otros tumores, como carcinoma broncogénico, hemangiopericitoma, carcinóide bronquial y carcinoma de cuello uterino. Los síntomas se relacionan con hipoglucemia prolongada; esto es, cefalea, confusión, síncope, crisis convulsivas, somnolencia, coma y varias alteraciones psiquiátricas. La hipoglucemia puede ser muy notable y no responder a Tratamiento alguno, excepto la extirpación del tumor. El diagnóstico se establece mediante el hallazgo de una sustancia similar a la insulina que sea inmunorreactiva como tal.

SECRECIÓN ECTÓPICA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

Se ha descubierto hormona del crecimiento ectópica en pacientes con carcinoma pulmonar y osteoartritis; también en enfermos con carcinoma de células escamosas, carcinóide bronquial, adenocarcinoma gástrico y carcinoma endometrial. Además de las manifestaciones de acromegalia no se observa agrandamiento de la silla turca. Llama la atención que la administración de glucosa, que normalmente suprime la secreción de hormona del crecimiento, produce en estos pacientes incremento paradójico de la hormona ectópica.

SECRECIÓN ECTÓPICA DE TIROCALCITONINA

En el carcinoma de células pequeñas del pulmón ocurre secreción ectópica de tirocalcitonina manifestada por diarrea

Se ha descrito en pacientes con carcinoma de células pequeñas del pulmón. También se ha informado su vinculación con carcinoma de mama, feocromocitoma, melanoma, carcinóide bronquial, así como tumores gástrico e intestinal, de páncreas, útero, vejiga y próstata. La diarrea es la manifestación clínica predominante del exceso de tirocalcitonina. También se puede asociar hipocalcemia. El diagnóstico es complicado por la tirocalcitonina inmunorreactiva alta, que aumenta aún más después de la aplicación de calcio por venoclisis.

SECRECIÓN ECTÓPICA DE ERITROPOYETINA

En hemangioblastomas cerebelosos se secreta eritropoyetina ectópica vinculada a eritropoyesis con tumores; en el cáncer renal ocurre eritrocitosis, pero estos tumores no se incluyen en el síndrome de hormonas ectópicas

Ocurre en pacientes con hemangioblastomas cerebelosos. Es frecuente la vinculación de eritropoyesis con tumores. De los pacientes con cáncer renal, 3% cursan con eritrocitosis, pero estos tumores no se incluyen dentro del síndrome de hormonas ectópicas; lo mismo sucede con los tumores hepáticos, pues se considera que en el hígado también se forma eritropoyetina. Al parecer, el fibroma uterino también produce eritropoyetina.

Estos enfermos se distinguen de los que padecen policitemia vera porque no tienen leucocitosis, trombocitosis ni esplenomegalia. El Tratamiento está encaminado a la extirpación del tumor.

HORMONAS INTESTINALES

Las hormonas intestinales se relacionan con síndrome de diarrea acuosa, hipopotasemia, aclorhidria o cólera pancreático y síndrome de Verner Morrison

Hay casos relacionados con las hormonas intestinales, como síndrome de diarrea acuosa, hipopotasemia, aclorhidria o cólera pancreático y síndrome de Verner Morrison causado por péptido intestinal vasoactivo o péptido inhibidor gástrico secretado por carcinoma pulmonar de células escamosas, feocromocitoma o ganglioneuroblastoma. La secreción de hormonas intestinales en forma ectópica debe tomarse con reserva en tanto se establece con claridad el sitio en que se producen dichas hormonas.

provoca un alto porcentaje de recaídas. Hasta el momento no se ha comprobado la utilidad de otros antimicóticos como itraconazol, fluconazol y cotrimazol, aunque es probable que sean de mayor utilidad y tengan menos efectos secundarios. El segundo aspecto es el Tratamiento específico de cada enfermedad asociada al síndrome, el cual puede revisarse en los capítulos correspondientes (cuadro 41-2).

SÍNDROME TIPO II

Definición

Se caracteriza por la presencia constante de insuficiencia suprarrenal vinculada con enfermedad tiroidea autoinmunitaria y diabetes mellitus tipo 1.

El síndrome tipo II se caracteriza por la presencia constante de insuficiencia suprarrenal vinculada con enfermedad tiroidea autoinmunitaria y diabetes mellitus tipo 1

Genética

Este síndrome aparece en forma esporádica en 50% de los casos, y en el otro 50% se relaciona con insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria. Se relaciona con el sistema HLA, específicamente con los haplotipos HLA B8, DR3 y DR4. Se presenta con mayor frecuencia en la mujer que en el varón, con una relación de 1.8:1. Se puede manifestar desde la niñez hasta la vida adulta, y la mayor incidencia ocurre entre los 20 y los 40 años.

Manifestaciones clínicas

Se presentan uno o más datos clínicos de insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo o hipotiroidismo y diabetes mellitus tipo 1. Se calcula que 50% de los casos de insuficiencia suprarrenal idiopática presentan síndrome endocrino múltiple tipo II. Las asociaciones pueden aparecer de manera conjunta o diferirse hasta 20 años. Cuando cursa con diabetes mellitus tipo 1, ésta se presenta antes que la insuficiencia suprarrenal, en tanto que la enfermedad tiroidea puede aparecer antes o después. Otras manifestaciones asociadas son miastenia gravis (25 %), insuficiencia gonadal (< 5%), vitiligo (< 5%), anemia perniciosa (< 1%) y alopecia (< 1%). No hay vinculación con hepatitis crónica activa o síndrome de malabsorción.

Diagnóstico

Se debe sospechar en todo paciente que presente uno o más datos de las alteraciones asociadas a este síndrome; por ejemplo, en diabéticos con poco requerimiento de insu-

Cuadro 41-2. Tratamiento de los síndromes endocrinos múltiples

Tipo I

Candidiasis mucocutánea: ketoconazol, 2.5 a 4.5 mg/kg/día
Hipoparatiroidismo: calcio elemental, 500 mg/día
Enfermedad de Addison: hidrocortisona, 40 mg/día, o fludrocortisona, 0.05 a 0.1 mg/día

Tipo II

Enfermedad de Addison: hidrocortisona, 30 mg/día; prednisona, 7.5 mg/día, o fludrocortisona, 0.05 a 0.1 mg/día
Hipotiroidismo: levotiroxina, 100 a 150 mg/día
Hipertiroidismo: metimazol, 20 a 40 mg/día
Diabetes mellitus tipo I: insulina humana en dosis óptimas

Tipo III

Hipotiroidismo: levotiroxina, 100 a 150 mg/día
Hipertiroidismo: metimazol, 20 a 40 mg/día
Diabetes mellitus tipo 1: insulina humana en dosis óptimas
Anemia perniciosa: vitamina B₁₂, 1 000 mg/día por dos semanas, o 500 mg/día por 4 a 6 semanas y 500 mg/mes por tiempo indefinido

lina antes de que presenten pigmentación de la piel y manifestaciones por alteración electrolítica.

El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal se establece mediante prueba de corticotroPina, cuantificación sérica de glucosa, y electrolitos séricos y urinarios. Se deben realizar pruebas de función tiroidea (TSH, T₃ y T₄). La función gonadal en el varón se establece por cuantificación de FSH, LH y testosterona, en tanto que en la mujer sólo se cuantifican FSH y LH. Los estudios con inmunofluorescencia pueden detectar anticuerpos antipararrenales y anticélulas esteroideas en 70% de los casos, dato que se intensifica en los diabéticos (1.8%), a diferencia de los no diabéticos (1.4%).

Tratamiento

El Tratamiento debe individualizarse para cada paciente (cuadro 41-2). Básicamente, consiste en establecer la terapéutica específica para cada una de las enfermedades que se presenten. Es importante considerar que: 1) en todo paciente con probable hipotiroidismo es primordial determinar la función suprarrenal antes de iniciar el Tratamiento con levotiroxina, ya que este medicamento precipita la insuficiencia suprarrenal y puede generar la muerte; 2) no se justifica el Tratamiento con inmunosupresor en estos pacientes (cuadro 41-2).

SÍNDROME TIPO III

El síndrome tipo III se vincula a diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad tiroidea del sistema inmunitario o insuficiencia suprarrenal y tiroiditis de Hashimoto

Es de tipo familiar y posee mayor heterogeneidad que los anteriores en todos los aspectos. Se presenta en pacientes adultos con algún tipo de afección tiroidea autoinmunitaria (Basedow, atrofia tiroidea primaria, tiroiditis de Hashimoto) asociada a otra patología autoinmunitaria. El cuadro clínico es similar al síndrome poliglandular tipo II, por lo que se describen en conjunto. La diabetes mellitus tipo 1 vinculada a este cuadro posee una característica propia que la distingue de la clásica, por lo que algunos autores la denominan diabetes mellitus tipo Ib.

OTROS SÍNDROMES

Anticuerpos contra el receptor de insulina

Los pacientes con este síndrome presentan anticuerpos contra el receptor de insulina que pueden bloquear o estimular la señal de transducción; la consecuencia es mayor o menor efecto de la acción de la insulina. La manifestación clínica es hipoglucemia o hiperglucemia.

Anticuerpos contra el receptor de insulina relacionados con resistencia a la insulina y *acantosis nigricans*: síndrome B de resistencia a la insulina

Este síndrome es más común en mujeres de edad media. Se asocia a otras enfermedades del sistema inmunitario, como lupus eritematoso generalizado (36%) y síndrome de Sjögren; además, puede relacionarse con vitiligo (14%), alopecia (36%), fenómeno de Raynaud, hipogonadismo, hipertiroidismo o hipotiroidismo, y con los datos clínicos de *acantosis nigricans*, como hiperpigmentación y piel engrosada en el dorso de cuello, axilas y codos. Otras manifestaciones son presencia de anticuerpos antinucleares (86%), linfopenia (86%), incremento de la velocidad de sedimentación (79%) e hipocomplementemia (29%). El síndrome B de resistencia a la insulina se caracteriza por la vinculación de anticuerpos contra el receptor de la insulina y *acantosis nigricans* en pacientes obesos o con síndrome de ovarios poliquísticos. El grado de resistencia a la insulina es variable; algunos pacientes suelen requerir dosis mayores de 100 000 UI de insulina para un control adecuado de la glucemia.

Discrasia de células plasmáticas relacionada con polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y alteraciones cutáneas

Este síndrome (POEMS, *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes*) se caracteriza por polineuropatía, organomegalia, alteraciones endocrinas, gammopatía monoclonal con proteína M y alteraciones cutáneas.

Los datos más relevantes son polineuropatía sensitivo-motora progresiva y discrasia de células plasmáticas, cuya acumulación provoca lesiones escleróticas en hueso y produce proteínas monoclonales de tipo IgG o IgA. Entre las manifestaciones endocrinas se observa insuficiencia gonadal en 70% de los casos. En la mujer hay amenorrea y en el varón ginecomastia e impotencia secundarias a la hiperprolactinemia. Otras manifestaciones son papiledema e incremento de la presión intracraneal. La diabetes mellitus tipo 1 ocurre hasta en 50% de los pacientes; el hipotiroidismo primario y la insuficiencia suprarrenal son poco comunes. Los cambios cutáneos consisten en hiperpigmentación, engrosamiento dérmico, hirsutismo e hiperhidrosis. De los enfermos, 75% tiene hepatomegalia y linfadenopatía, y sólo 25% presenta esplenomegalia.

El Tratamiento consiste en erradicación de la discrasia de células plasmáticas mediante radiación local a nivel del hueso o quimioterapia.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Ahonen P. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990;322:1829.
- Leor J, Levartowsky D, Sharon C. Polyglandular autoimmune syndrome type 2. *South Med J* 1989;26:1263.
- Neufeld M, Melaren N, Blizzard RM. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980;9:154.
- Neufeld M, Melaren N, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine* 1981;60:355.
- Papadopoulos KI, Hallengren B. Polyglandular autoimmune syndrome type II in patients with idiopathic Addison's disease. *Acta Endocrinol* 1990;122:472.
- Trence DI, Morley JE, Handwerker BS. Polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med* 1984;7:107.

42 ■ Síndrome de talla baja

*Francisco Moreno Rodríguez
Antonio Cruz Estrada*

DEFINICIÓN

Se considera que hay síndrome de talla baja cuando la estatura de un individuo se sitúa por debajo de dos desviaciones estándar del promedio de la población de la misma edad y sexo, o por abajo del percentil 3.

HISTORIA NATURAL (EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA)

Desde el punto de vista clínico, el síndrome de talla baja es la interrupción o el retraso del crecimiento longitudinal, y debe considerarse como un signo clínico presente en diversas enfermedades.

La interrupción o el retraso del crecimiento longitudinal se conoce como síndrome de talla baja y debe considerarse como signo clínico en diversas enfermedades

EPIDEMIOLOGÍA

El patrón de anomalías casi siempre es variado y se vincula con otras manifestaciones dominantes. En pocos casos tiene presentaciones únicas, lo que dificulta el diagnóstico.

FACTORES DE RIESGO

En muchos casos hay antecedentes prenatales y neonatales en que las influencias genéticas o cromosómicas son de primordial importancia. También son factores determinantes la privación afectiva y emocional, las alteraciones de tipo hormonal, ambientales o nutricionales, y en los pacientes adultos las vinculadas con padecimientos sistémicos crónicos o de tipo infeccioso (tuberculosis pulmonar), insuficiencia renal, enteritis regional y colitis ulcerativa.

FISIOPATOLOGIA

Cuando la presentación es genética o cromosómica (de origen monogénico o poligénico) se afectan la estructura, el número o la translocación cromosómica. Este trastorno se inicia en la etapa intrauterina y por lo general produce defectos primarios del esqueleto. Puede haber anomalías con desproporción corporal o sin ella.

En la presentación endocrina hay ausencia total o parcial de la producción de hormonas tiroideas y hormona del crecimiento. Recientemente se han descrito alteraciones de las somatomedinas A-C en los casos de hipopituitarismo con secreción anormal de hormona del crecimiento, producto de lesiones como craneofaringiomas, meningitis, tuberculosis y encefalitis viral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las de origen genético comprenden anomalías del macizo facial, edad ósea menor, disgenesia gonadal con ausencia de caracteres sexuales secundarios, retraso mental de diversos grados, osteocondrodistrofias (acondroplasia, hipercondroplasias, disostosis metafisaria y aumento de la elasticidad yuxtaarticular), linfedemas, tórax amplio, hipertelorismo, y cuello corto y alado; también anormalidades de la piel, cardiovasculares y renales, defectos dentales (como dentición retardada), genitales pequeños, y así sucesivamente.

Las manifestaciones endocrinas incluyen mixedema, estreñimiento, palidez y anemia, facies cretinoide, astenia, atrofia muscular, retraso mental de diversos grados, tendencia a la hipoglucemia y otras menos frecuentes.

DIAGNOSTICO

Historia clínica y exploración física son las bases para el diagnóstico de síndrome de talla baja

La historia clínica y la exploración física son las bases para el diagnóstico, el cual se complementa con somatometría, curvas de velocidad de crecimiento, gráficas de percentiles, medición de segmentos corporales e índices nutricionales.

Diagnóstico diferencial

Ante la ausencia de dimorfismo se debe determinar si la talla baja es de tipo constitucional o familiar, para lo cual se investigan dos generaciones anteriores y se estudia la etapa prenatal y prepuberal; también se indagan factores ambientales o nutricionales.

Auxiliares de diagnóstico

Los estudios de pacientes con síndrome de talla baja suelen ser costosos y deben justificarse con un cuadro clínico que sugiera una entidad específica

Comprenden hemogramas, velocidad de sedimentación, determinación de creatinina, nitrógeno de la urea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento tiroideo con gammagrama, radiografías de tórax y huesos largos, cuantificación de hormona del crecimiento, somatomedinas por radioinmunoanálisis, pruebas de estimulación de secreción de hormona del crecimiento, estudios de la silla turca y paraselares con tomografía

axial computada o imagen de resonancia magnética, edad ósea, determinación de ACTH y otras hormonas, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, gonadotropinas (FSH y LH), testosterona en plasma, serie esofagoduodenal, urografía excretoria, agudeza visual, campimetría y fondo de ojo. Los estudios de pacientes con este síndrome suelen ser costosos; por ello, y también para evitar molestias al enfermo, deben justificarse con un cuadro clínico que sugiera una entidad específica.

Tratamiento

La terapéutica hormonal de sustitución es costosa; se realiza con hormona del crecimiento sintética en dosis de 0.1 U/kg por vía intramuscular, tres veces por semana durante seis a nueve meses. El riesgo secundario consiste en diabetes mellitus persistente después del Tratamiento. Si hay hipotiroidismo, el Tratamiento se hace con tiroxina en dosis de 100 mg/m² de superficie corporal por vía oral, en forma permanente, con lo que mejoran los datos del sistema nervioso central.

La terapéutica hormonal de sustitución consiste en hormona del crecimiento sintética en dosis de 0.1 U/kg por vía intramuscular, tres veces por semana durante seis a nueve meses

PRONOSTICO

La recuperación del crecimiento longitudinal en muchas ocasiones no modifica la talla final.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Coheerill AM. The insulin-like growth factor I generation and the investigation of short stature. *Acta Paediatr* 1994;36:128-75.
- Kaplowitz P, Webb J. The diagnostic evaluation of short children with height 3 SD or more below the mean. *Clin Pediatr* 1994; 11:530-5.
- Neely EK, Rosenfeld RG. Use and abuse of human growth hormone. *Ann Rev Med* 1994;46:407-20.
- Venge CF, Donaghe KC. Insulin resistance, hormone therapy in a child with short syndrome. *Diabetes during growth*. *Pediatrics* 1994;40:786-8.
- Villarreal DT. Trophic factors in aging. *Drugs* 1999; 18:492-509.

43 ■ Osteoporosis

Oscar Salta Kamlhof

INTRODUCCIÓN

Es un padecimiento caracterizado por disminución de la masa ósea acompañado de mayor riesgo de sufrir fracturas. Según datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio, Riggs y colaboradores propusieron una clasificación sencilla y útil para comprender el padecimiento y aplicar un Tratamiento más racional (cuadro 43-1).

En este capítulo se analizan la osteoporosis relacionada con posmenopausia (tipo I) y la vinculada con edad avanzada (tipo II), que son las de mayor importancia mundial por las complicaciones asociadas.

La osteoporosis se caracteriza por disminución de la masa ósea y mayor riesgo de sufrir fracturas

EPIDEMIOLOGÍA

La osteoporosis, y sus complicaciones y secuelas, ha cobrado gran importancia médica y social por su morbilidad y mortalidad. La incidencia de osteoporosis involutiva es de 29% en mujeres y 19% en varones mayores de 45 años de edad. En Italia es causa de hasta 20% de las fracturas; se calcula que siete de cada 10 000 habitantes en Estados

Cuadro 43-1. Clasificación de la osteoporosis

1. <i>Por involución</i>	6. <i>Medicamentos y otros</i>
Tipo I u osteoporosis posmenopáusica	Heparina
Tipo II u osteoporosis relacionada con la edad	Metotrexato
2. <i>Hereditaria</i>	Difenilhidantoína
Osteogénesis imperfecta	Alumlnio que contenga fijadores de potasio
Homocistinuria	Glucocorticoides
3. <i>Idiopática</i>	Barbitúricos
Del adolescente	Alcoholismo (etanol)
Del varón adulto de edad media	Tabaquismo
4. <i>Padecimientos endocrinos</i>	7. <i>Inactividad</i>
Hipogonadismo	Poca movilización
Hiperparatiroidismo	Vida sedentaria
Hipertiroidismo	Ingravidez (viajes espaciales)
Hiperadrenalismo	8. <i>Padecimientos</i>
5. <i>Dieta</i>	Padecimientos crónicos
	Tumores de la médula ósea
	Cirrosis hepática
	Artritis
	Sarcoidosis

Unidos, y ocho en Inglaterra presentan fractura de cadera debida a osteoporosis. Es difícil encontrar datos de este problema en Latinoamérica, incluido México. Hay informes aislados de ciertos grupos de trabajo que indican su importancia por la ocupación de camas/día, gastos de intervenciones quirúrgicas, secuelas, rehabilitación parcial y prolongada, y la importante mortalidad relacionada.

FISIOPATOLOGIA

La edad de presentación de la osteoporosis depende más del pico máximo de masa ósea total, alrededor de los 20 años de edad, que del ritmo de formación/resorción

Aun cuando el esqueleto alcanza el pico máximo de masa ósea cerca del término del segundo decenio de vida, la resorción ósea y la formación de hueso continúan durante toda la vida. Este proceso, que se denomina remodelamiento óseo, se realiza en paquetes de actividad llamados unidades básicas multicelulares, en las cuales la resorción ósea por los osteoclastos va seguida por un corto tiempo de formación de hueso por los osteoblastos.

El remodelamiento óseo en adultos jóvenes no produce cambios en la masa ósea, pero durante el cuarto decenio de vida se inicia pérdida de balance entre la formación y la resorción de hueso, lo cual provoca pérdida progresiva de hueso trabecular y cortical. Durante el acoplamiento de resorción/formación, el aumento de resorción ósea va seguido de disminución de la formación ósea, lo cual restringe el aumento de masa ósea por el déficit de llenado de las cavidades de resorción (espacios de remodelamiento).

El llenado de los espacios de remodelamiento se refleja en aumento de la densidad ósea durante el primer año de Tratamiento. Después aparece una meseta durante el incremento de la densidad, fenómeno que se debe considerar en la valoración de la terapéutica para la osteoporosis, ya que una vez que se han llenado dichos espacios el potencial de aumento de la masa ósea es modesto y la resorción ósea se reanuda a ritmo lento.

Las cifras de remodelación ósea al año son muy variables y dependen de las regiones del esqueleto; esto es, 3% para el hueso cortical; 30% para el hueso trabecular de la columna, y 60% para el hueso trabecular de la cresta iliaca.

En la pérdida de masa ósea relacionada con aumento de la edad, la resorción está incrementada y la formación disminuida. La resorción predomina durante la pérdida perimenopáusica, así como en la tardía de la edad avanzada.

FACTORES DE RIESGO

Herencia y raza

Los individuos de raza negra de todas las edades tienen una masa mayor que los de raza blanca y amarilla, así como menor incidencia de osteoporosis sintomática. La inciden-

cia de este padecimiento en la población blanca es mayor en la procedente del norte de Europa que en la originaria del sur (mediterránea). Las diferencias entre poblaciones parecen estar más en el pico de masa ósea total que en diferencias del ritmo de resorción/formación. La resorción, la formación y el mantenimiento de la masa ósea dependen de un intrincado control entre la dotación genética, factores endocrinos múltiples, factores locales y factores ambientales, y tal vez otros aspectos que influyen en la fisiología ósea, la cual se ha estudiado parcialmente.

Sexo

La osteoporosis de involución es más frecuente en el sexo femenino, seguramente por la presentación de la menopausia; la ocurrencia de la andropausia más tardía en el varón tal vez retarde su aparición.

Nutrición

El Ca Ionizado extracelular representa 1 % del Ca total y la ingesta de calcio (Ca) es muy importante para alcanzar un pico óptimo de masa ósea. La concentración de Ca corporal es regulada con gran precisión por un sistema endocrino muy complejo conformado por hormona paratiroidea (PTH), calcitonina y $1,25-(OH)_2-D$. Las necesidades de calcio aumentan con la edad: los niños y adultos jóvenes requieren entre 750 y 1 000 mg/día; las mujeres premenopáusicas sanas, mayores de 30 años, 1 000 mg/día; la mujer embarazada y los mayores de 50 años, 1 500 mg/día, y la mujer lactante, 2 g/día. La cantidad requerida de vitamina D es de 400 UI/día.

Factores endocrinos

La producción renal de $1,25-(OH)_2-D$ en los ancianos está deteriorada, igual que su respuesta a la PTH, quizá por la edad, por insuficiencia de esteroides gonadales o por otros factores. La deficiencia de estrógenos en la mujer posmenopáusica aumenta la sensibilidad de los osteoclastos a la PTH por la existencia de un mayor número de los últimos.

Actividad con soporte de peso

La actividad que soporte el peso del propio cuerpo es indispensable para la salud del esqueleto, y quizá sea el factor externo más importante en el desarrollo y remodelamiento óseo. Durante los vuelos espaciales, los astronautas sufren una acentuada y rápida pérdida de hueso y músculo a pesar de realizar actividad física vigorosa; también presentan hipercalciuria acentuada, similar a la del descanso en cama prolongado. En todas las formas de osteoporosis por desuso es más acentuada la pérdida de hueso trabecular que la de hueso cortical. La falta de movilidad muscular y la deservación también parecen influir en la osteoporosis, quizá por falta de acción trófica.

El factor más importante para el desarrollo y remodelamiento óseo es la actividad física

DIAGNOSTICO TEMPRANO

El diagnóstico de osteoporosis casi nunca se hace sino hasta que un estudio radiográfico por otro motivo detecta el padecimiento, y cuando esto sucede la pérdida de masa ósea es ya de 30%. El Tratamiento de la osteoporosis debe ser preventivo, por las complicaciones, secuelas y mortalidad de esta enfermedad. Además, el aumento de expectativa de vida de la población obliga a tomar en cuenta los factores de riesgo, así como a los pacientes con alto riesgo de presentar osteoporosis sintomática (cuadro 43-2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como en la mayoría de los casos asintomáticos, el diagnóstico debe hacerse de manera temprana, ya que los síntomas iniciales no son patognomónicos y reflejan el padeci-

La osteoporosis temprana es asintomática; si en la radiografía simple aparecen alteraciones, el padecimiento ya está muy avanzado

Cuadro 43-2. Población de alto riesgo para osteoporosis

1. Mujeres posmenopáusicas, independientemente de su edad
2. Varones mayores de 60 años
3. Individuos con uno o más factores de riesgo
4. Pacientes con dolor dorsal o lumbar crónico
5. Sujetos con fractura de Colles, de cadera o de vértebras

mlento avanzado. Los pacientes se pueden quejar de dolor, al principio ocasionado por cambios de postura y después continuo, más frecuente en las regiones torácica y lumbar; un dolor agudo en esos sitios puede indicar fractura vertebral, con irradiación si comprime una o varias raíces. El dolor por colapso vertebral puede durar cuatro a seis semanas. La pérdida de estatura puede ser hasta de 20 cm, causada por fracturas vertebrales y xifosis torácica; aparecen pliegues abdominales y lumbares con protrusión del abdomen. Las fracturas patológicas pueden ser espontáneas o por traumatismos mínimos; los sitios más afectados son la columna vertebral, el cuello del fémur y la porción distal del antebrazo.

DIAGNOSTICO

Laboratorio

Los exámenes de laboratorio en la osteoporosis por involución son normales. La fosfatasa alcalina puede estar un poco aumentada después de alguna fractura asintomática en los pacientes con riesgo. Puede haber datos positivos de laboratorio en la osteoporosis debida a otros padecimientos.

Radiología convencional

En la actualidad hay tres métodos disponibles para medir la mineralización ósea: absorciometría de un fotón (SPA, *simplephoton absorptiometry*), que valora en primer lugar la mineralización del hueso cortical en el esqueleto apendicular; absorciometría de doble fotón (DPA), que valora la mineralización integral del hueso (cortical y trabecular), y tomografía computada cuantitativa, que valora sobre todo el hueso trabecular de las vértebras.

La absorciometría de fotones, tanto simple como doble, es un medio excelente para medir la densidad ósea, pero no ayuda a diagnosticar osteoporosis; sin embargo, se puede deducir la presencia de esta enfermedad cuando hay disminución de la densidad. La radiación que reciben tanto el paciente como el operador es muy baja, y la aceptación por parte del enfermo es alta; no obstante, en algunos países el costo es elevado para la mayor parte de la población. Se debe tomar en cuenta que con la absorciometría de fotones, las calcificaciones aórticas, los osteófitos degenerativos y la artritis de las articulaciones apofisarias pueden dar lecturas altas falsas.

La tomografía computada cuantitativa es útil para detectar de manera temprana en las vértebras los cambios en el hueso trabecular de una región altamente vulnerable a cambios osteoporóticos. Tiene el inconveniente de producir mayor radiación y errores de precisión por el contenido de grasa de la médula ósea, así como la dificultad para mantener en la posición correcta a los pacientes con deformaciones.

El análisis de activación por neutrones de cuerpo entero es un método de estudio muy costoso que aún se encuentra en investigación.

La biopsia ósea transiliaca es una herramienta de precisión para el diagnóstico de osteoporosis y de otros padecimientos metabólicos del hueso; incluye tres etapas: dinámica, técnica de la biopsia e histomorfometría. Algunos autores recomiendan su uso más amplio, pero otros la sugieren sólo en casos de osteoporosis sintomática en personas menores de 50 años, en osteopenia asintomática descubierta incidentalmente, y cuando se debe descartar osteomalacia o fibrosis quística. Los marcadores clínicos del metabolismo óseo se indican en el cuadro 43-3.

La biopsia ósea transiliaca es una herramienta para el diagnóstico de precisión en osteoporosis

Cuadro 43-3. Marcadores clínicos del metabolismo óseo

<i>Marcadores de formación</i>	<i>Marcadores de resorción</i>
Fosfatasa alcalina	Hidroxiprolina
Osteocalcina	Piridinolinas
Pro péptido procógeno tipo I	Desoxipiridinolinas
	Fosfatasa ácida

Tratamiento

Tratamiento de los síntomas agudos

Las fracturas se resuelven con la terapéutica indicada para cada tipo y localización. En la compresión de vértebras se utilizan analgésicos, soportes mecánicos, reposo en posición supina y con poca movilización; hay que vigilar las complicaciones de la inmovilización (estreñimiento, retención urinaria y problemas respiratorios) y brindar líquidos suficientes. Cuando disminuye el dolor agudo (más o menos 15 días) se puede iniciar la movilización progresiva con periodos de reposo en cama, para lo cual se utiliza algún aparato ortopédico y zapatos con plantilla acolchada o suela blanda para disminuir la fuerza del golpeo a la columna; también se prescriben ejercicios respiratorios, sobre todo en casos de compresión vertebral torácica, así como adecuada posición al sentarse.

En seis a ocho semanas el paciente puede estar libre de dolor; en caso de que éste continúe, conviene el uso de aparatos ortopédicos (corsé) durante el día. Además, se debe aconsejar el reposo en cama por periodos de 15 a 20 minutos varias veces al día.

Mantenimiento de la masa ósea

Con los datos actuales y la terapéutica a la que se puede recurrir es más eficaz prevenir la osteoporosis que tratarla una vez establecida. Las medidas generales deben iniciarse desde la infancia; esto es, dieta adecuada con suficiente aporte de calcio (1 000 mg/día) y actividad física con la que se alcance un pico de masa ósea óptima. Es necesario continuar estos hábitos durante la juventud, evitando los factores de riesgo, como vida sedentaria, tabaquismo y alcoholismo, y mantener un aporte de calcio suficiente en la senectud (cuando menos 1 000 mg/día).

Farmacoterapia

A continuación se describe la disponible en la actualidad para tratar la osteoporosis involutiva tipo I.

Calcio

La adición de calcio suplementario ejerce un efecto contra la resorción ósea, ya que disminuye los niveles de PTH y mejora los marcadores bioquímicos de la reposición ósea. En las biopsias de hueso hay evidencia de que mejora el índice de formación ósea, aunque se desconoce el mecanismo. Con los datos disponibles, parece razonable sugerir una ingesta diaria de calcio de 1 500 mg/día en la mujer a partir de la menopausia.

La resorción ósea se beneficia con la adición de calcio suplementario, pues disminuye los niveles de PTH y mejora los marcadores bioquímicos de la reposición ósea

Estrógenos

Desde hace varios decenios se conoce la función de la deficiencia de estrógenos en el desarrollo de la osteoporosis. En las dosis que se utilizan en humanos, los estrógenos parecen ejercer un efecto que disminuye la resorción ósea mediante mecanismos que aún no son bien comprendidos relacionados con disminución de citocinas. Es útil la

La deficiencia de estrógenos es bien conocida en el desarrollo de osteoporosis, pues los estrógenos parecen ejercer un efecto que disminuye la resorción ósea

terapéutica con estrógenos en dosis bajas (estrógenos conjugados, 0.625 mg por vía oral, diariamente o en forma cíclica) administrada durante la osteoporosis temprana, pero también hay pruebas de su eficacia en la edad avanzada. Hasta la fecha no hay estudios retrospectivos que indiquen que la preservación de la densidad ósea evita fracturas, pero algunos estudios retrospectivos sugieren que puede prevenir el riesgo de fracturas por osteoporosis.

Progestágenos

Se utilizan junto con los estrógenos para evitar hiperplasia endometrial a fin de disminuir la posibilidad de cáncer de endometrio. No hay evidencia de que intervengan en la remodelación ósea ni de que se opongan a los efectos de los estrógenos para mejorar la densidad ósea.

Esteroides anabólicos

Las pruebas disponibles sugieren que disminuyen la resorción ósea, aumentan la densidad y protegen de fracturas vertebrales. Igual que los progestágenos, los esteroides anabólicos tienen el inconveniente de disminuir las lipoproteínas de alta densidad ligadas al colesterol.

Calcitonina

El mayor inconveniente de la calcitonina en la osteoporosis es su alto costo

Disminuye la resorción ósea y en la actualidad se usa la de salmón, que es más potente que la humana. Se utiliza en dosis de 50 UI por vía intramuscular cada tercer día o tres veces por semana; la respuesta parece ser mejor en dosis de 100 UI. También se ha descubierto que posee efecto analgésico importante, ya que estimula la liberación de opioides endógenos; esta propiedad es útil para mitigar el dolor de fracturas vertebrales. Los inconvenientes son un costo muy elevado y la frecuencia de administración intramuscular, aunque ya hay una presentación para administrarla por nebulización intranasal. El aumento de la densidad ósea parece llegar a una meseta, por lo que se necesitan más estudios a largo plazo. Tal vez ocurran episodios de enrojecimiento de la piel y náuseas, que con el uso continuo se pueden hacer menos molestos y desaparecer; también pueden presentarse alergias.

Tiazidas

Desde hace tiempo se sabe que reducen la excreción urinaria de calcio, y tal vez disminuyen la resorción de hueso. Algunos estudios sugieren que previenen el riesgo de fracturas de cadera. No obstante, además de evaluar mejor su acción sobre el metabolismo óseo, se requiere valorar su efecto en los niveles de lípidos, el balance de potasio y la tolerancia a la glucosa.

Vitamina D

Aumenta la absorción intestinal de calcio, pero tiene efecto directo en la remodelación ósea. Se ha utilizado calcitriol en dosis de 0.25 μg dos veces al día. En la actualidad debe prescribirse el uso de vitamina D y sus metabolitos en pacientes con exposición deficiente a la luz solar o deficiente aporte de vitamina D, así como en pacientes con mala absorción intestinal.

Fluoruros

Estimulan la función osteoblástica y primordialmente aumentan el hueso trabecular axial. El fluoruro de sodio permanece como agente terapéutico en investigación.

Bifosfonatos

Se unen a la hidroxiapatita ósea e inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos, pero también parecen tener efecto sobre los osteoblastos, aunque actúan más como agentes que limitan la actividad osteoclástica. Se requieren más datos de investigación para evaluar su eficacia. Es probable que el alendronato produzca mejores resultados que el etidronato.

Otros Tratamientos

Entre ellos se hallan la utilización de hormona paratiroidea humana sintética (hPTH, *human parathyroid hormone*), en la que paradójicamente se ha encontrado un efecto anabólico sobre el esqueleto. También se ha usado hormona del crecimiento, que aumenta el calcio total.

El Tratamiento de la osteoporosis sintomática debe estudiarse a largo plazo. Se ha logrado prevenir la pérdida de masa ósea con calcio suficiente y estrógenos; los otros fármacos que proporciona la terapéutica actual tienen resultados contradictorios que dependen de muchos factores. Conviene insistir en las medidas preventivas de la infancia y la juventud, y a la mujer que tiene disminución de la densidad ósea proporcionarle el beneficio agregado de los estrógenos durante la perimenopausia y la menopausia.

Las medidas de Tratamiento más eficaces son las preventivas, y la terapéutica con estrógenos y calcio en cantidades óptimas ha dado mejores resultados

LECTURAS RECOMENDADAS

- Crout JR, Salans LB. Osteoporosis: consensus conference. JAMA 1984;252:799.
 Deal CL. Osteoporosis: prevention, diagnosis and management. Am J Med 1997;102(supl 1A):35S.
 Díaz Salazar J. Osteoporosis: diagnóstico, profilaxis y Tratamiento. Med Int Méx 1997;13:121.
 Gómez F: Morbimortalidad de fracturas de cadera en el Hospital de Traumatología Magdalena de las Salinas, IMSS. Rev Mex Ortop Traum 1998;2:48.
 Karpf DB. Prevention of no-vertebral fractures with alendronate: a metaanalysis. JAMA 1997;277:1159.
 Ralston SH. Osteoporosis: nuevas perspectivas. BMJ (ed latinoamericana) 1997;5:273.
 Riggs BL. The prevention and treatment of osteoporosis. N Engl J Med 1992;327:620.
 Stevenson JC. Pathogenesis, prevention and treatment of osteoporosis. Obstet Gynecol 1990;75(supl 4):365.

44 ■ Hiperaldosteronismo

Alberto Trejo González

DEFINICIÓN

Aldosteronismo primario

Ciertos tipos de afecciones de la corteza de las glándulas suprarrenales aumentan la producción de aldosterona, lo que inicia un síndrome clínico dependiente de la acción de los mineralocorticoides. El primer caso informado de secreción aumentada de aldosterona fue publicado en 1954 por Conn, quien demostró un adenoma suprarrenal productor de aldosterona.

Aldosteronismo secundario

Es el aumento de la producción de aldosterona que no depende de un estímulo derivado de alteraciones primarias de la corteza suprarrenal, sino de un estímulo producido por

la activación del sistema renina-angiotensina, que se presenta como respuesta fisiológica secundaria a hipertensión acelerada, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, cirrosis hepática y otras causas productoras de edema.

HISTORIA NATURAL (EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA)

Hiperaldosteronismo primario e hipertensión arterial diastólica tienen historias semejantes pero que pueden ser muy variables

La historia natural del hiperaldosteronismo primario es semejante a la de la hipertensión arterial diastólica; puede ser muy variable en relación con la intensidad de la respuesta hipertensiva, que en la mayoría de los casos es moderada y rara vez grave.

PRONÓSTICO

El pronóstico en general es bueno, ya que el adenoma se puede extirpar en los pacientes que lo presentan, y en 90% de los casos hay curación.

FACTORES DE RIESGO

Pueden considerarse como pacientes de riesgo para hiperaldosteronismo primario aquellos individuos con hipertensión arterial diastólica e hipopotasemia, y para aldosteronismo secundario los portadores de insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y otros padecimientos sistémicos productores de edema con hiperreninemia.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La frecuencia de aldosteronismo primario es dos veces mayor en la mujer que en el varón; ocurre entre los 30 y los 50 años de edad en 1% de los hipertensos

El aldosteronismo primario es dos veces más frecuente en la mujer que en el varón; se presenta entre los 30 y los 50 años de edad y ocurre en 1 % de todos los hipertensos.

FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El incremento permanente de aldosterona aumenta la retención de sodio intratubular por mecanismos que favorecen el intercambio de sodio por potasio, y en menor proporción por hidrogeniones. Esto aumenta el sodio corporal total, con la subsiguiente retención de agua en el espacio extracelular e incremento de la presión arterial diastólica; sin embargo, en ausencia de insuficiencia cardíaca o renal no hay edema en el aldosteronismo primario, debido a un fenómeno de escape en que la hipertensión arterial diastólica permite una fuga de agua y sodio que compensa la acción de la aldosterona.

El aldosteronismo primario se presenta con tres entidades patológicas: tumor corticosuprarrenal solitario (adenoma benigno), hiperplasia corticosuprarrenal bilateral y tumor de células yuxtaglomerulares de riñón que genera renina de manera autónoma y estimula la producción de aldosterona. En casos raros, el exceso de mineralocorticoides se debe también a un tumor suprarrenal que secreta desoxicorticosterona (DOCA) o corticosterona. Además hay un defecto metabólico genético de 11-hidroxilación a 17-hidroxilación con acumulamiento del metabolito y aparición de su acción mineralocorticoide.

En la investigación de 145 casos realizada por Conn ocurrió debilidad muscular en 73%, poliuria en 72%, cefalea en 51%, parestesias en 24%, parálisis intermitente en 21% y tetania en 21%; sin embargo, en la actualidad se analiza a los pacientes con mayor riesgo, por lo que el diagnóstico se elabora más temprano y no se presentan todos los síntomas. Con mayor frecuencia se observan hipertensión y cefalea; la debilidad muscular puede ser leve o extrema y su magnitud depende sobre todo de la pérdida de potasio. Puede haber poliuria y polidipsia por la incapacidad tubular renal para concentrar la orina. Los síntomas comunes son cefalea y debilidad muscular, pero son muy poco específicos.

Hay tres entidades patológicas de aldosteronismo primario: tumor corticosuprarrenal solitario (adenoma benigno), hiperplasia corticosuprarrenal bilateral y tumor de células yuxtaglomerulares de riñón

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Aunque la determinación de potasio sérico tiene casi 90% de sensibilidad posee muy poca especificidad, ya que detecta a la mayoría de los sujetos con hipopotasemia pero incluye a una gran cantidad de pacientes que tienen potasio sérico bajo por otras causas.

Aunque la prueba de actividad plasmática de la renina es un examen de criterio diagnóstico, se tiene que hacer en bipedestación y con depleción de sodio; aun así tiene baja sensibilidad y especificidad. La determinación de aldosterona en orina de 24 h después de una dieta de tres días con suplemento de sodio mostró sensibilidad de 95 % y especificidad de 93% para el diagnóstico de aldosteronismo primario.

De los estudios de gabinete para localizar el tumor que produce aldosterona, el preferido hasta ahora es la tomografía axial computada de abdomen. En diversas series se ha demostrado el tumor entre 48 y 80% de los casos. Muchos de éstos son menores de 1 cm de diámetro y no pueden observarse mediante este estudio. La resonancia magnética no ha tenido mejores resultados que la tomografía axial computada.

La venografía suprarrenal transfemoral es útil para identificar tumores pequeños, con la ventaja de que permite tomar muestras en sangre venosa procedente directamente de la corteza suprarrenal para determinar la cantidad de secreción de aldosterona; ésta es dos a tres veces más alta en el lado del tumor que en el lado sano.

El estudio preferido para localizar tumoraciones que producen aldosterona es la tomografía axial computada

DIAGNOSTICO

En todo paciente con hipertensión arterial diastólica e hipopotasemia debe sospecharse el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario. Si el sujeto está tomando diuréticos se debe suspender su administración y aportar potasio oral durante 10 días; después se vuelve a cuantificar el potasio sérico. Si éste continúa bajo se determina de nuevo la actividad plasmática de la renina con los requisitos ya mencionados; si resulta baja, es probable que se trate de un exceso primario de mineralocorticoides; si es alta, se pensará entonces en un exceso de tipo secundario.

En pacientes con hiperreninemia debe cuantificarse la aldosterona plasmática luego de aplicación intravenosa de solución salina; si resulta baja, la acción mineralocorticoide no se debe a exceso de aldosterona y se investigarán otras causas. Si resulta alta, se trata de hiperaldosteronismo primario y debe hacerse el diagnóstico diferencial entre adenoma unilateral e hiperplasia bilateral de la corteza suprarrenal, con estudios para localización del tumor.

Se sospechará el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario en todo paciente con hipertensión arterial diastólica e hipopotasemia

Diagnóstico diferencial

Debe diferenciarse el aldosteronismo primario del secundario. Una vez que se ha diagnosticado exceso de mineralocorticoides se hace el diagnóstico diferencial con otros excesos hormonales no secundarios a la aldosterona, como adenomas secretores de desoxicorticosterona y defectos a nivel de 11-hidroxilación a 17-hidroxilación, que es un padecimiento hereditario con carácter autosómico dominante. Hay un síndrome raro de exceso de mineralocorticosterona en la ingestión de dulces que contienen un regaliz a base de ácido glicérico, el cual inhibe la deshidrogenasa P-hidroxiesteroide y permite que el cortisol actúe como mineralocorticoide.

Tratamiento

El tratamiento del hiperaldosteronismo primario es quirúrgico; consiste en la extirpación de la glándula adenomatosa, lo cual corrige el trastorno en 90% de los casos. Sin embargo, en pacientes con hiperplasia suprarrenal idiopática la intervención quirúrgica no puede corregir el trastorno, y se recomienda la aplicación de espironolactona, amilorida o triamtereno.

El tratamiento del hiperaldosteronismo primario es quirúrgico, con extirpación de la glándula adenomatosa

LECTURAS RECOMENDADAS

- Abram M, Petier P. The role of adrenal gland X ray computed tomography and scintigraphy using radiolabelled noncholesterol in the etiological diagnosis of primary hiperaldosteronism. *Rev Med Intern* 1993;14(7):691.
- Conn DW, Knopf RF, Nebiste RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from analysis of 145 cases. *Am J Surg* 1964; 107:59.
- Gajraj H, Young AE. Adrenal incidentaloma. *Br J Surg* 1993;80:422.
- North RH, Biglieri EG. Hiperaldosteronismo primario. *Clin Med North Am* 1988:1190.

45 ■ Hiperparatiroidismo

Federico Díaz Avila

Hay dos tipos de hiperparatiroidismo: primario y secundario, con manifestaciones clínicas importantes, como hipercalcemia, depósito de calcio en los tejidos y osteítis fibroquística

DEFINICIÓN

El hiperparatiroidismo se clasifica en primario y secundario. El primario es un trastorno clínico originado en las glándulas paratiroides, las cuales secretan una cantidad excesiva y mal regulada de hormona paratiroidea; sus principales manifestaciones son hipercalcemia, depósito de calcio en los tejidos y osteítis fibroquística. El secundario aparece como un mecanismo compensador de cualquier trastorno que produzca hipocalcemia, caracterizado por resistencia relativa de las células blanco a la hormona paratiroidea.

ANATOMÍA

Las glándulas paratiroides, que por lo general son cuatro, proceden de la tercera y cuarta bolsas faríngeas. Tienen forma de nódulo amarillo y peso de 35 a 40 mg. Se localizan en la proximidad de la parte posterosuperior del tiroides; las inferiores son laterales a la tráquea. El aporte sanguíneo se deriva generalmente de la arteria tiroidea inferior.

Desde el punto de vista histológico, las células paratiroides principales tienen forma poligonal, miden 12 a 20 micras de diámetro y suelen disponerse en cordones y capas en el seno de la glándula. Hay dos tipos de células principales: las activas y las inactivas, en relación de 3:1; con un gran aparato de Golgi producen la mayor parte de la hormona. Las células oxífilas constituyen la otra variedad celular y aparecen después de la pubertad.

FISIOPATOLOGÍA

La hormona paratiroidea es un polipéptido de 84 aminoácidos que después de su secreción se desdobra rápidamente en dos fragmentos: uno aminoterminal (fragmento N) con actividad biológica, y otro carboxiloterminal (fragmento C) de fácil titulación por su vida media más larga, pero sin actividad biológica.

La función de la hormona paratiroidea consiste en mantener los niveles séricos de calcio normales; para lograrlo se une a los receptores de membrana de las células blanco, estimula la adenilciclase y aumenta el AMP cíclico intracelular para facilitar la entrada de calcio. En el riñón se regula la síntesis de vitamina D metabolito de la vitamina D que facilita la absorción intestinal de calcio. También disminuye la excreción urinaria de calcio al aumentar su resorción e incrementar la excreción de fosfato. Otra función de la parathormona es aumentar el calcio sérico favoreciendo su salida del hueso.

ETIOLOGÍA

Los adenomas pueden aparecer en ambos sexos y a cualquier edad; son la causa más frecuente de hiperparatiroidismo primario, con una tasa de 93%. Por lo general son únicos, aunque pueden ser múltiples; su peso medio es de 0.5 a 5 g, casi siempre formados de células principales.

La hiperplasia primaria consiste en aumento difuso de las cuatro glándulas paratiroides y constituye 7 a 11% de los casos de hiperparatiroidismo primario. Entre sus causas se han mencionado excreción urinaria elevada de calcio, resistencia a la parathormona (PTH) de las células blanco y radiación previa del cuello; sin embargo, aún se desconoce el origen fundamental.

El carcinoma primario es un derivado raro de hiperparatiroidismo primario; se ha informado un caso en 500, pero cuando se presenta suele ser motivo de hiperfunción severa con hipercalcemia elevada, lesiones óseas tempranas y mayor tendencia a cálculos renales. Por lo general es pequeño, pero produce metástasis a ganglios del cuello y rara vez a distancia. Cuando las manifestaciones bioquímicas son retardadas o leves la sobrevida por lo general es larga.

Los adenomas pueden aparecer en ambos sexos, a cualquier edad y son la causa más frecuente de hiperparatiroidismo primario

FRECUENCIA

En México no hay datos confiables sobre su frecuencia. La literatura mundial informa aproximadamente un caso en cada 1 000 estudios clínicos sistemáticos. De los casos de nefrolitiasis, 10 a 20% dependen de hiperparatiroidismo y 34% de los pacientes con hipercalcemia presentan hiperfunción de las glándulas paratiroides.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hiperparatiroidismo primario ocasiona la tercera parte de los casos de hipercalcemia. Su origen se desconoce. Las manifestaciones principales son aumento de las cifras de PTH, hipercalcemia, hipofosfatemia e incremento de la excreción urinaria de calcio; sus manifestaciones clínicas son debilidad muscular y fatigabilidad insidiosa. Los trastornos neuropsiquiátricos comprenden depresión, ansiedad, sopor y coma. La hipercalcemia puede producir nefrolitiasis y nefrocalcinosis hasta en 25% de los casos. La resorción ósea puede producir osteítis fibroquística en 15% de los pacientes. El aumento de hidroxiprolina en orina indica resorción ósea elevada. La isoenzima de la fosfatasa alcalina esquelética puede aumentar la actividad de la fosfatasa en plasma. Algunos pacientes refieren dolor provocado por pequeñas hemorragias óseas.

Otras manifestaciones son hipertensión arterial, pancreatitis, aumento de la secreción de gastrina con presencia de úlcera péptica y elevación de calcio en la bilis en forma de bilirrubinato de calcio, que causa litiasis biliar hasta en 33% de los pacientes. El depósito de pirofosfato de calcio en articulaciones se manifiesta como condrocalcinosis de manera ocasional. La biopsia muscular con frecuencia muestra atrofia neuropática de tipo II.

Actualmente se observan con menor frecuencia las manifestaciones clínicas, ya que el diagnóstico se realiza de manera fortuita mediante determinaciones sistemáticas de calcio; si resultan elevadas sugieren el diagnóstico hasta en 33% de los sujetos. Por tanto, la mayor parte de los enfermos son asintomáticos o presentan molestias vagas que se observan de manera retrospectiva, pero debe recordarse que la hipercalcemia sólo es equivalente a hiperparatiroidismo en 34% de los casos, y que hay otras causas, como se indica en el cuadro 45-1.

Los tumores malignos extraparietales constituyen la causa principal de hipercalcemia relacionada con resorción ósea por el tumor, como sucede en el mieloma múltiple, la metástasis osteolítica de los tumores de mama, y el carcinoma epidermoide pulmonar y de riñón. En ocasiones se encuentra hipercalcemia en tumores aun sin metástasis, lo que se ha relacionado con la secreción de alguna sustancia movilizadora de calcio, como prostaglandina E₂, factor activador de osteoclastos, sustancias de tipo parathormona.

Hipertensión arterial, pancreatitis, aumento de la secreción de gastrina con presencia de úlcera péptica y litiasis biliar son otras manifestaciones de hiperparatiroidismo primario

Cuadro 45-1. Causas de hipercalcemia

Tumor maligno	34.4%	Inmovilización	2.3%
Hiperparatiroidismo	34.2%	Enfermedad idiopática	0.9%
Hipervitaminosis D	12.1%	Sarcoidosis	0.9%
Hipertiroidismo	3.9%	Disproteinemias	0.6%
Síndrome alcalino	3.9%	Enfermedad de Addison	0.6%

El factor alfa transformador del crecimiento derivado de tumores se une a los receptores de PTH y provoca resorción ósea y de calcio en el túbulo renal; esto condiciona hipercalcemia y es parte de las manifestaciones de los síndromes paraneoplásicos.

Robbins ha informado que el adenoma paratiroideo causa 80% de los casos de hiperfunción de las glándulas paratiroides, de los cuales 15% presentan hiperplasia glandular y 2 a 3% se deben a carcinomas. La neoplasia endocrina múltiple con frecuencia incluye a las paratiroides y es otra causa de hipercalcemia.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se establece mediante evaluación clínica y por aumento persistente del calcio sérico y de la PTH. La determinación plasmática de PTH por radioinmunoanálisis casi siempre es alta en el hiperparatiroidismo primario. La cuantificación de calcio ionizado en plasma revela cifras aumentadas en 95.3 % de los casos y sólo 73 % muestra elevación de calcio sérico total. La ultrasonografía de cuello tiene valor predictivo positivo de 81.1%. La resonancia magnética permite detectar 90% de los casos de adenomas yuxtatraqueales o ectópicos.

En sujetos con diagnóstico dudoso de hipercalcemia resulta útil la prueba de supresión con prednisona en dosis de 60 mg durante 10 días para descartar intoxicación por vitamina D, sarcoidosis o síndromes linfoproliferativos mediante la corrección de calcio sérico; sin embargo, esta prueba no modifica los valores de calcio si la hipercalcemia se debe a hiperparatiroidismo primario.

Meng clasifica el hiperparatiroidismo primario en tipo I cuando hay resorción ósea; tipo II si hay lesiones óseas y cálculos urinarios; tipo III cuando sólo hay cálculos urinarios, y tipo IV si sólo hay hipercalcemia. En una revisión de 134 casos, Meng informó 56% de tipo I, 35% de tipo II, 6% de tipo III y 3% de tipo IV.

El hiperparatiroidismo neonatal se asocia a hipercalcemia severa, hipotonía, desmineralización ósea, fracturas y dificultad respiratoria. La paratiroidectomía total evita la muerte, que suele ocurrir en los primeros tres meses de vida.

Las crisis hiperparatiroidicas se caracterizan por valores muy altos de PTH circulante e hipercalcemia de incremento súbito.

Tratamiento

La terapéutica indicada para el hiperparatiroidismo primario es la extirpación quirúrgica de las glándulas paratiroides. Se recomienda la exploración bilateral del cuello, previa localización imagenológica de las paratiroides afectadas. En pacientes con insuficiencia renal crónica o con hiperparatiroidismo secundario severo que no responde al Tratamiento puede efectuarse paratiroidectomía subtotal sin morbilidad, por lo que resulta una opción adecuada; en estos casos, la corrección de la acidosis metabólica disminuye por lo general la actividad de la PTH circulante. El hiperparatiroidismo secundario no suele desaparecer después de trasplante renal en sujetos con insuficiencia renal crónica previa de larga duración.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Freitas JE. Thyroid and parathyroid imaging. *Sem Med* 1994;24(3):234.
Genant HK, Baron JM. Osteosclerosis in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1975; 59:104.

La terapéutica indicada para el hiperparatiroidismo es la extirpación quirúrgica de las glándulas paratiroides

- Kaplan RA, Haussler MR. The role of 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D in the mediation of intestinal hyperabsorption of calcium in primary hyperparathyroidism and absorptive hypercalciuria. *J Clin Invest* 1987;59:756.
- Koonsman M. Parathyroidectomy in chronic renal failure. *Am J Surg* 1994;168(6):631.
- Morrow JS, Miller RH. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *J LA State Med Soc* 1994;146(3):77.
- Purnell DC, Scholtz DA. Treatment of primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1984;144:800.

46 ■ Interacciones de los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario

Oscar Saita Kamlnoi

Debido a múltiples observaciones, desde hace varios años se ha sospechado la existencia de una interacción entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario. Según pruebas actuales, estos tres grandes sistemas actúan en forma coordinada para mantener la integridad del organismo y de sus funciones vitales. El sistema rector de estas funciones es el nervioso, que recibe la información de todo el organismo, y dirige y coordina la actividad de los sistemas endocrino e inmunitario, en especial mediante el sistema nervioso autónomo y por neuromediadores a través de sus conexiones, y de la circulación sanguínea y linfática.

Las células del sistema inmunitario tienen receptores para insulina, hormona del crecimiento, corticosteroides, estradiol, testosterona, prolactina, agentes adrenérgicos beta, catecolaminas, acetilcolina, encefalinas, endorfinas, sustancia P y péptido intestinal vasoactivo.

Tanto glucocorticoides como andrógenos, estrógenos y progesterona deprimen la respuesta inmunitaria; algunos, como esteroides, endorfinas y encefalinas, intervienen en el estrés al deprimir la respuesta inmunitaria. Hormona del crecimiento, tiroxina e insulina aumentan la respuesta inmunitaria. La expresión del estímulo de los receptores y la capacidad de respuesta de diferentes subpoblaciones de linfocitos y otras células varían según las circunstancias concretas en que actúan las hormonas y los neuropéptidos sobre las células del sistema inmunitario.

Entre las diversas muestras de interrelación cabe mencionar que los órganos linfoides están innervados por neuronas primarias sensoriales y por el sistema nervioso autónomo, y las prolongaciones nerviosas alcanzan a sus linfocitos y vasos sanguíneos. Las células cebadas y las prolongaciones nerviosas están en íntima relación anatómica, y el factor de crecimiento neural es el que desencadena la degranulación de estas células.

La innervación en el intestino es extensa. El péptido intestinal vasoactivo, la sustancia P y la somatostatina inhiben la proliferación en las placas de Peyer. La inhibición de la prolactina por bromocriptina suprime la acción de las células T colaboradoras o inductoras; la ciclosporina A deprime a las células T colaboradoras por desplazamiento de la prolactina de sus receptores.

El timo está ricamente innervado por fibras nerviosas adrenérgicas y colinérgicas. Las células epiteliales subcapsulares, las perivasculares medulares y las células nodrizas del timo sintetizan neurotransmisores como oxitocina, vasopresina y neurofina. En la médula ósea se encuentran numerosas ramificaciones de fibras nerviosas.

En el cerebro hay células que expresan receptores para las interleucinas 1 y 3 y para el interferón gamma. Algunos linfocitos T producen una linfocina llamada factor incrementador de glucocorticoides, que actúa sobre las glándulas suprarrenales.

Las células del sistema inmunitario tienen receptores para insulina, hormona de crecimiento, corticosteroides, estradiol, testosterona, prolactina, agentes adrenérgicos beta, catecolaminas, acetilcolina, encefalinas, endorfinas, sustancia P y péptido intestinal vasoactivo

Existen inmunomoduladores que funcionan como neurohormonas y también son mediadores que actúan de un sistema a otro con sus correspondientes receptores

La regulación y la contrarregulación se conocen desde hace varias décadas y tal vez el rector de esa tríada sea el sistema nervioso

Según Wolf H. Fridman, el sistema inmunitario es un verdadero sistema neuroendocrino circulante que produce corticotropina, endorfinas, gonadotropinas y prolactina. Asimismo, el sistema nervioso central "habla el lenguaje" inmunológico y produce interleucinas, como la interleucina que actúa sobre el sistema nervioso y el inmunitario; en este último interviene en la transformación de linfocitos B en células plasmáticas.

Algunos inmunomoduladores funcionan como neurohormonas y viceversa: son mediadores que actúan de un sistema a otro con sus correspondientes receptores. Es probable que estos receptores sean estructuras relacionadas con la llamada superfamilia de las inmunoglobulinas, ya que en las células cerebrales se han encontrado receptores de linfocitos, como el CD4.

En el cuerpo humano hay otros sistemas cuya estructura básica se repite, con variaciones acordes a su función, para mantener la diversidad con un menor costo para el organismo. Así, en el sistema inmunoneuroendocrino hay una molécula ancestral común a las moléculas de reconocimiento, como sugiere el hallazgo de una molécula de adhesión celular (N-CAM, Neural Cell Adhesion Molecule) realizado por Gerald Edelman; dicha partícula, propia del cerebro, es el miembro más primitivo de la superfamilia de las inmunoglobulinas.

Desde hace varias décadas se conoce la regulación y la contrarregulación entre los tres sistemas, y tal vez el rector de esta tríada sea el sistema nervioso, cuyo desarrollo indica el grado de avance de una especie en la escala biológica. Si surgen fallas en esta inmunorregulación tal vez aparezcan enfermedades con base fisiopatológica inmunitaria.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Ben JN, Alien DL, Steinmelz R. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions and clinical aspects. *Endocrine Reviews* 1996; 17:639.
- Black PH. Psychoneuroimmunology. Brain immunity. *Science and Medicine* 1995;11-12:16.
- Fridman WH. El cerebro, móvil de la inmunidad al sistema inmune, 1a. ed. México: FCE, 1997.
- Roitt I, Brostoff J, Male D. *Inmunología*. 4a. ed. Madrid: Harcourt Brace, 1997.
- Roitt I. *Essential immunology*. 7th ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1991.
- Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996;273:749.

Sección IV

Desnutrición

Director de área:

Alfonso Fajardo Rodríguez



47. OBESIDAD

*Alfonso Fajardo Rodríguez
Herlinda Bello Villalobos
Gabriel González Avila*

48. PERDIDA DE PESO

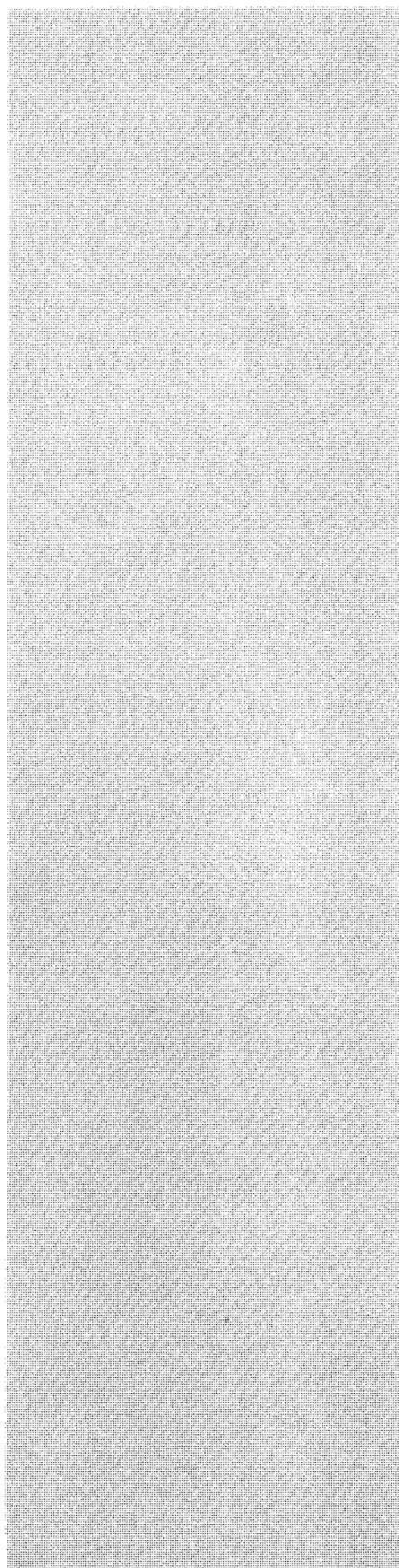
*Alfonso Fajardo Rodríguez
Ernesto Jiménez Pardo*

49. DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE
HOSPITALIZADO

Cuauhtémoc A. Gálvez Vélez

50. APOYO NUTRICIO ESPECIALIZADO

*Alfonso Fajardo Rodríguez
Gabriel González Avila*



47 ■ Obesidad

*Alfonso Fajardo Rodríguez
Herlinda Bello Villalobos
Gabriel González Avila*

DEFINICIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica compleja y multifactorial resultado de la interacción entre el genotipo y el ambiente; implica factores sociales, conductuales, culturales, psicológicos, metabólicos y genéticos; se define como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 (peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la talla en metros) y el sobrepeso como un IMC de 25 a 29.9. Estas condiciones no se excluyen mutuamente, ya que las personas obesas también tienen sobrepeso.

En muchas sociedades, sobre todo las occidentales, es común ingerir alimentos en exceso, lo que aunado al sedentarismo —cada vez más frecuente en el modo de vida actual— ocasiona desequilibrio entre las sustancias energéticas ingeridas y la energía gastada. Hay controversia sobre cuál de estos aspectos contribuye de manera más decisiva al desarrollo de obesidad: la excesiva ingestión o la vida sedentaria, pero seguramente ambos son importantes.

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial y compleja que resulta de la interacción entre el genotipo y el ambiente, con factores sociales, conductuales, culturales, psicológicos, metabólicos y genéticos

¿Qué contribuye más al desarrollo de obesidad, la excesiva ingestión o la vida sedentaria, o ambas son importantes?

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Resulta muy difícil establecer un criterio poblacional de peso normal y obesidad, y no es conveniente precisar un número de kilogramos para una talla determinada con el fin de fijar el peso "normal", ya que éste varía mucho incluso en una población genéticamente homogénea. El mundo moderno posee una amplia heterogeneidad genética, resultado de la abundante mezcla de grupos raciales y étnicos, que se manifiesta en diferentes tallas, circunferencias corporales (tórax, cintura, cadera) y peso de la estructura ósea. Aún no se define el criterio para determinar el peso normal, que podría ser el que se vincule con baja mortalidad, baja morbilidad o la combinación de ambas, o el que acompañe a la "salud óptima" o el "bienestar" del individuo.

Debido a la carencia de datos específicos asequibles, las compañías de seguros de vida han creado tablas o cuadros de normalidad, sobre todo en Estados Unidos, que se han adoptado en muchos otros países, incluso los latinoamericanos. Dichas tablas tienen amplios márgenes para tallas y estructuras óseas relacionadas con mayor longevidad en individuos sanos en el momento en que se cuantificaron talla y peso durante el examen inicial. Aunque éstos son los mejores datos disponibles hay varios inconvenientes, pues reflejan de manera predominante la información de una clase socioeconómica media alta; son específicos para el sexo, no para la edad, y proporcionan datos sobre la longevidad de las personas basados en su peso a la edad de 20 años, lo cual supone que el peso deseable a los 20 años también lo es a los 45 o a los 65. En realidad, en los países occidentales ocurren cambios en el peso de la población conforme aumenta su edad; en la mujer se incrementa gradualmente de los 20 a los 60 años, y en el varón de los 20 a los 50, con disminución ponderal posterior. La composición corporal también cambia con la edad: hay incremento gradual de grasa y pérdida relativa y absoluta de masa magra. Por tanto, no es claro si un peso "normal" debe ser el mismo conforme avanza la edad, o si debe incrementarse de acuerdo con el porcentaje de tejido adiposo corporal.

En un esfuerzo por evitar confusiones sobre cómo clasificar la obesidad, Garrow propuso un sistema clínicamente útil que se basa en dos mediciones simples: la talla sin zapatos y el peso con ropa mínima. En la relación peso/talla² (P/T²), conocida como

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso}}{\text{Talla}^2 \text{ en m}}$$

IMC: normal, 20 a 24.9
sobrepeso, 25 a 29.9
obesidad, 30 o más

índice de masa corporal, el peso se expresa en kilogramos y la talla en metros. Para determinar la obesidad, ésta puede dividirse en varios grados, de acuerdo con dicho índice (cuadro 47-1).

La principal falla en cuanto al uso del índice de masa corporal, originalmente propuesto por Quetelet en 1871, es que algunos individuos musculosos pueden ser clasificados como obesos cuando en realidad no lo son; sin embargo, esta situación no es frecuente. El IMC es un índice ponderal que muestra la más alta correlación con medidas independientes de la masa corporal. Un espectro de 20 a 24.9, clasificado como normal, coincide con una relación normal de mortalidad derivada de las tablas de compañías aseguradoras. La mortalidad comienza a aumentar a partir de un IMC de 25, y esto es lo que concierne a los profesionales de la salud. Aunque el incremento de la mortalidad en el sobrepeso (IMC = 25 a 29.9) no es grande, tiene importancia porque marca la transición a los grados II y III, que sí presentan riesgos importantes en la salud de los individuos.

PREVALENCIA

Estándares de normalidad

La prevalencia actual de sobrepeso y obesidad es de 54.9% en adultos mayores de 20 años, y el problema es más evidente en poblaciones de bajos ingresos y menor educación.

Los esfuerzos para obtener mediciones de obesidad en la población general, con las cuales comparar individuos, se han concentrado en el peso y se han definido de dos formas. La primera es el uso de un "peso deseable" estratificado por sexo, talla y constitución corporal, que se correlaciona con mayor longevidad (cuadro 47-2); dicho peso tiene su origen en las tablas de compañías de seguros de vida (el estándar son las de 1983 de la Metropolitan Life Insurance Company). La segunda forma de comparación es a través de los pesos promedio en muestras de una población general estratificada por sexo, edad y talla. Por lo general, los datos de estas poblaciones se expresan en percentiles. Un ejemplo son las tablas derivadas del estudio del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), en las que es necesario determinar qué valores en percentiles se consideran anormales. El sobrepeso se define como un índice de masa corporal mayor o igual al percentil 85, y el sobrepeso grave como un valor igual o mayor al percentil 95.

Conforme avanza la edad es aceptable un incremento moderado de peso

Las tablas de la Metropolitan Life Insurance Company y el NHANES demuestran dos aspectos. El primero es que, como regla, los pesos deseables de las compañías aseguradoras son menores que los pesos promedio descritos en la población abierta. Debe considerarse que dichos pesos fueron estimados en sujetos estadounidenses, predominantemente anglosajones, con características antropométricas particulares, y que la aplicación de estas mediciones en otras poblaciones puede mostrar diferencias significativas. El segundo punto de importancia es que el NHANES mostró un incremento en el peso relacionado con la edad desde los 18 hasta los 54 años, con una meseta en esta última edad y posterior declinación. De lo anterior se deduce que el peso no es una medida estática, sino que se modifica conforme avanza la edad.

Las compañías de seguros utilizan el término "peso ideal" o "peso deseable" para designar los pesos que actualmente se relacionan con menor mortalidad. Se acepta la definición de sobrepeso cuando el peso está 10% por arriba del ideal o deseable, y la de obesidad cuando está 20% o más por encima de ese punto. Según estos criterios, se

Cuadro 47-1. Clasificación de la obesidad de acuerdo con el índice de masa corporal

Grado	IMC (kg/m ²)
Sobrepeso	25 a 29.9
Obesidad grado I	30 a 34.9
Obesidad grado II	35 a 39.9
Obesidad grado III	más de 40

Cuadro 47-2. Índice de masa corporal (IMC) deseable en relación con la edad

<i>Grupo de edad (años)</i>	<i>IMC (kg/m²)</i>
19 a 24	19 a 24
25 a 34	20 a 25
35 a 44	21 a 26
45 a 54	22 a 27
55 a 64	23 a 28
Más de 65	24 a 29

encontró una alta incidencia de sobrepeso en el NHANES (>30%). Estos resultados indican que un porcentaje alarmante de la población tiene sobrepeso, y que este porcentaje se incrementa con la edad, en particular en las mujeres. Aún es controvertido cuál es el "peso saludable" a diferentes edades; se ha sugerido que conforme la persona envejece, hay incremento aceptable de peso que no es peligroso para la salud.

EVALUACIÓN

En la evaluación clínica de todo individuo se debe considerar el IMC, la circunferencia de la cintura y el estado general de riesgo para decidir si debe recibir o no tratamiento contra la obesidad.

Índice de masa corporal (IMC)

El IMC describe el peso relativo para la talla y se correlaciona de manera significativa con el contenido de grasa corporal total; se utiliza para evaluar el sobrepeso y la obesidad, así como para vigilar cambios en el peso corporal. Asimismo, el peso corporal, como medida única, puede usarse para determinar la eficacia de la terapéutica reductora de peso.

Circunferencia de la cintura

La grasa excesiva en el abdomen, que está fuera de proporción con la grasa corporal total, es un indicador independiente de riesgo y morbilidad. La medición de la circunferencia de la cintura se correlaciona directamente con el contenido de grasa abdominal y proporciona una medida clínicamente aceptable para evaluar el contenido abdominal de grasa antes y durante el tratamiento reductor de peso. El punto de referencia por sexo puede servir para identificar el riesgo relativo en adultos con IMC de 25 a 34.9: la medida de alto riesgo en varones es mayor de 102 cm, y en mujeres es de 88 cm. Estos parámetros pierden su capacidad predictiva en pacientes con IMC por arriba de 35, debido a que exceden el punto de corte.

La circunferencia de la cintura se correlaciona directamente con el contenido de grasa abdominal y es una medida aceptable para la terapéutica de reducción de peso

Riesgo absoluto

Para determinar esta condición se deben considerar otros elementos, además de las medidas anteriores, como los mencionados enseguida.

Enfermedades asociadas

Coronariopatía establecida, otras enfermedades ateroscleróticas, diabetes tipo 2 y apnea del sueño. Los pacientes con estas condiciones tienen alto riesgo de morbilidad y muerte.

Otras enfermedades asociadas a la obesidad

Anormalidades ginecológicas, osteoartritis, colelitiasis y sus complicaciones, e incontinencia urinaria por estrés.

Factores de riesgo cardiovascular

Deben considerarse de alto riesgo los pacientes que reúnan tres de los siguientes factores: tabaquismo, hipertensión arterial (presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg o si el paciente está tomando antihipertensivos), LDL-C elevada (≥ 160 mg/100 ml), HDL-C baja (< 35 mg/100 ml), glucosa en ayunas alterada (110-125 mg/100 ml), historia familiar de coronariopatía prematura (infarto miocárdico o muerte súbita antes de los 55 años en el padre u otro familiar varón de la primera generación, o antes de los 65 años en la madre u otro familiar mujer de primer grado), y edad (varones ≥ 45 años y mujeres ≥ 55 años o posmenopáusicas).

Otros factores de riesgo

Inactividad física e hipertrigliceridemia (≥ 200 mg/100 ml). Las tres determinaciones anteriores sirven como guía clínica para tomar decisiones (fig. 47-1).

OBESIDAD INFANTIL

La obesidad en el mundo occidental se inicia en la infancia. Se considera que hasta 33 % de los niños están excedidos de peso para su edad, y que en los adolescentes la obesidad

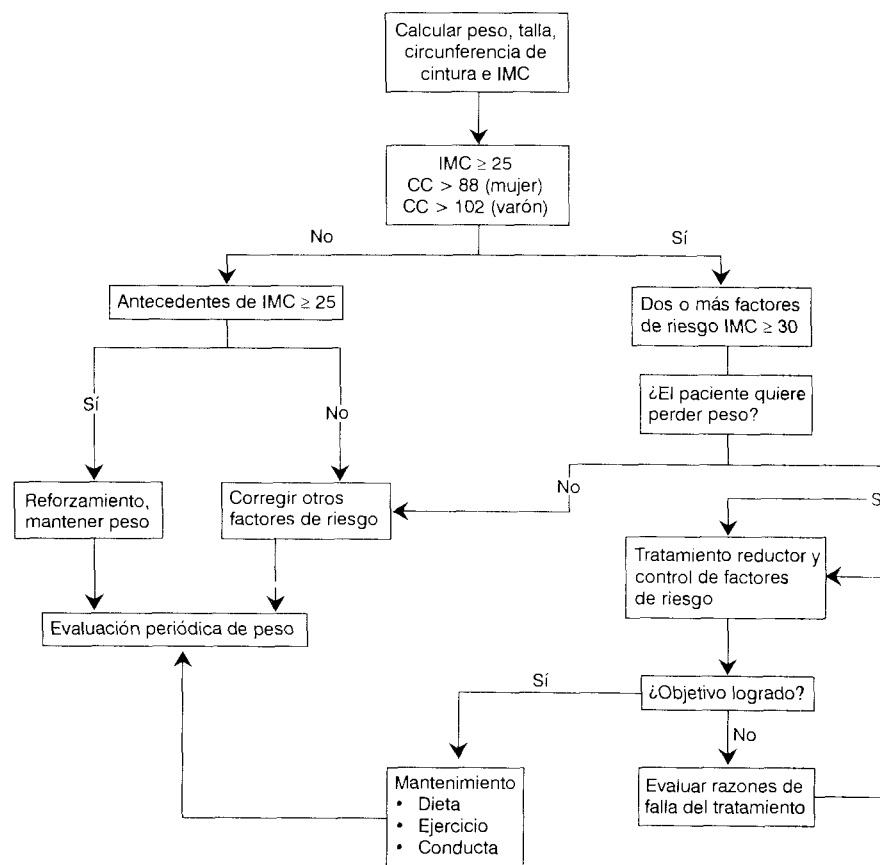


Fig. 47-1. Evaluación y decisión de tratamiento en el sobrepeso y la obesidad.

alcanza 20 a 30%. Al parecer, la prevalencia de esta alteración es hasta cierto punto constante a lo largo de la infancia.

Se ha debatido con amplitud si el sobrepeso en la infancia conduce a obesidad en la vida adulta; hay algunas pruebas que así lo sugieren, ya que alrededor de 30% de la población adulta obesa tuvo este problema desde la niñez. Cuanto más grave sea la obesidad en esta etapa, será mayor la probabilidad de generar sobrepeso en la edad adulta.

El sobrepeso y la obesidad se inician en la infancia. Hasta 30% de los adultos obesos iniciaron el problema durante la infancia

INFLUENCIA SOCIOECONÓMICA Y RAZA

Los estudios epidemiológicos han mostrado que hay una relación inversamente proporcional entre el estado socioeconómico y la prevalencia de obesidad entre las mujeres: 30% en la clase socioeconómica baja, 16% en la clase media y 5% en los estratos altos.

La raza también afecta la prevalencia de la obesidad; es decir, es particularmente alta en afroamericanos, en hispanoamericanos (en especial de ascendencia mexicano-estadounidense) y en algunas tribus indias, como los pimas del sudoeste de Estados Unidos y noroeste de México o la isla Maura, en la Polinesia.

Hay relación inversamente proporcional entre el estado socioeconómico y la prevalencia de obesidad en las mujeres, y también hay factores relacionados con la raza

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

En muchos estudios se ha vinculado la obesidad a exceso de mortalidad, con tasas más altas en el varón que en la mujer. Esta relación entre mortalidad y obesidad se inicia con un índice de masa corporal de 27, y se incrementa si la edad en que se haya adquirido la obesidad es más temprana; no hay vinculación cuando ocurre a edades tardías. Lo anterior implica que la obesidad persistió a lo largo de los años, afectó la salud y condujo a la muerte.

Causas de muerte y morbilidad

Enfermedad cardiovascular

Los estudios prospectivos de morbilidad y mortalidad cardiovascular, con control previo de factores que pueden causar confusión (como tabaquismo), han mostrado vinculación positiva con la obesidad, y a ésta se le ha considerado como una causa que exacerba factores de riesgo mayores, como hipertensión arterial, diabetes mellitus e hiperlipidemia. Este hallazgo no es sorprendente, ya que los lípidos sanguíneos, la glucemia y la presión arterial se incrementan cuando los individuos ganan peso de manera sustancial. Este aumento de los factores de riesgo cardiovascular correlativo al incremento de peso fue cuantificado en el estudio Framingham. Por cada 10% de aumento en el peso relativo, la presión arterial se incrementa 6.6 mmHg, el colesterol plasmático 12 mg/100 ml y la glucosa en ayunas 2 mg/100 ml. El infarto al miocardio, la muerte súbita y la insuficiencia coronaria se relacionan con un IMC alto. Numerosos estudios han mostrado que el patrón de distribución androide de grasa o de predominio en el segmento corporal superior afecta negativamente la mortalidad y la morbilidad cardiovascular; de hecho, este factor es tan importante como el tabaquismo, la hipertensión o la hipercolesterolemia.

Se ha mostrado vinculación positiva de morbilidad y mortalidad cardiovascular con la obesidad, y se considera una causa que exacerba factores de riesgo mayores, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia, infarto al miocardio, muerte súbita e insuficiencia coronaria

Lípidos sanguíneos

Aunque la hiperlipidemia se ha relacionado con obesidad, esta relación no es tan fuerte. Los triglicéridos son transportados principalmente como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La hipertrigliceridemia puede vincularse a resistencia a la insulina y la subsecuente hiperinsulinemia de la obesidad, que incrementa la secreción de triglicéridos. La lipoproteína de colesterol de alta densidad (HDL) suele estar disminuida en la obesidad, y por lo mismo la relación **LDL/HDL** se encuentra elevada, lo cual incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Hay correlación estrecha entre obesidad y diabetes mellitus; de hecho, la primera puede considerarse como el determinante "ambiental" más importante en la manifestación de la segunda

La obesidad se relaciona con hiperinsulinemia, y cuanto más obeso sea el individuo, mayor la concentración basal de insulina

Parte de la resistencia a la insulina en la obesidad puede atribuirse a cambios en el número de receptores o a su afinidad por la insulina

La producción de cantidades excesivas de insulina durante un tiempo prolongado puede conducir a agotamiento pancreático en individuos genéticamente predispuestos

Diabetes mellitus

Hay estrecha correlación entre obesidad y diabetes mellitus; de hecho, la primera puede considerarse como el determinante "ambiental" más importante en la manifestación de la segunda. Estudios epidemiológicos que incluyen muchas áreas geográficas, razas y culturas mostraron marcada correlación entre prevalencia de diabetes y sobrepeso.

Se ha establecido que la distribución de la grasa corporal es un predictor de intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia, lo mismo que un predictor de diabetes manifiesta. El tamaño de los adipocitos en el área abdominal se relaciona con trastornos metabólicos, no así cuando la grasa se deposita en el área de la cadera; este incremento en el riesgo sugiere que un patrón de distribución "masculino" posee mayor riesgo de diabetes que un patrón "femenino".

La obesidad se relaciona con hiperinsulinemia, y en general cuanto más obeso sea el individuo mayor la concentración basal de insulina. Además, en los individuos no diabéticos la magnitud de la respuesta de la insulina a la glucosa u otros estímulos está vinculada con la de insulina basal, y por tanto se correlaciona estrechamente con el grado de obesidad. Sin embargo, en individuos obesos con prueba anormal de tolerancia a la glucosa, el incremento porcentual de la insulina sobre el valor basal en realidad está disminuido en comparación con los individuos no obesos. Por tanto, el deterioro en cuanto a disponibilidad de glucosa con frecuencia puede explicarse por deterioro concomitante de la secreción de insulina.

Resistencia a la insulina

Las concentraciones plasmáticas de insulina excesivamente altas en la obesidad, tanto en ayunas como después de un estímulo, demuestran que hay insensibilidad o resistencia a la misma; esto se manifiesta por resistencia en los tejidos, principalmente el muscular, que disminuye la captación de glucosa en la periferia e incrementa su gasto hepático. La sensibilidad de los adipocitos permanece alta, y es posible que de esta manera los nutrientes sean derivados a los tejidos grasos para su almacenamiento.

Defectos de receptor y posreceptor de insulina

El primer paso de la acción de la insulina en la célula es su unión a un receptor específico en la membrana exterior. Esto inicia una serie de cambios bioquímicos, como el transporte de glucosa y aminoácidos al interior, la estimulación de la síntesis proteínica, la activación e inactivación de ciertas enzimas, la estimulación de la transcripción de algunos genes y la inhibición de otros. En términos generales, cuanto más tiempo prevalezcan elevadas las concentraciones de insulina en la sangre habrá menor número de receptores. Esta autorregulación de los receptores de membrana, denominada "regulación a la baja" (*down regulation*), hace que las concentraciones altas de insulina disminuyan el número total de receptores. Según los conocimientos actuales, es claro que los individuos obesos tienen un número reducido de receptores a la insulina.

Parte de la resistencia a la insulina en la obesidad puede atribuirse a cambios en el número de receptores o a su afinidad por la insulina. Los tejidos de los sujetos obesos muestran defectos posreceptor en el metabolismo de la glucosa que contribuyen en forma importante a la resistencia a la insulina. La naturaleza de estos defectos posreceptor se está investigando intensamente, sobre todo en relación con la subunidad B.

Significado de la hiperinsulinemia

Es posible que la producción de cantidades excesivas de insulina durante un tiempo prolongado conduzca a agotamiento pancreático en individuos genéticamente predispuestos. Después, la producción de insulina puede disminuir y ocasionar descompensación metabólica. Los datos en que se apoya esta suposición sugieren que la duración de la obesidad se correlaciona, en mayor medida que su grado, con intolerancia a los carbohidratos en los individuos obesos.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es un hallazgo común en la obesidad, si bien las causas de esta relación no son claras. Está comprobado que hay un incremento en la presión arterial conforme se aumenta de peso; en los pacientes hipertensos, la reducción de peso disminuye la presión arterial, y la recuperación de peso produce de nuevo incremento de dicha presión. La hiperinsulinemia de la obesidad puede incrementar la presión arterial al aumentar la absorción renal de sodio, lo que a su vez expande el volumen vascular, elevando el gasto cardíaco, la resistencia periférica y, en consecuencia, la presión arterial.

Igual que en la diabetes mellitus, la distribución de la grasa corporal puede tener un importante efecto en el riesgo de hipertensión arterial, que es más probable en la obesidad central o de la parte superior del tronco.

Conforme aumenta el peso incrementa la presión arterial; si los pacientes hipertensos bajan de peso, disminuye la presión arterial, y si aumentan de peso ocurre de nuevo incremento de dicha presión

Padecimientos respiratorios

Conforme un individuo se vuelve obeso se incrementa el trabajo de los músculos de la respiración, y si hay limitación importante de la caja torácica ocurre retención de CO₂. Esta condición puede ocasionar letargia y somnolencia. Es posible que la narcosis por CO₂ conduzca a apnea, que suele presentarse durante el sueño y de ordinario exacerba el problema de retención de CO₂. Además, puede ocurrir policitemia, que incrementa el riesgo de trombosis. En casos graves de enfermedad respiratoria tal vez se desarrolle hipertensión pulmonar, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva.

Conforme aumenta el peso se requiere mayor trabajo de los músculos respiratorios. Si hay resistencia de la caja torácica o deficiencia muscular ocurrirá retención de CO₂

Enfermedad vesicular

El riesgo de enfermedad de la vesícula biliar es mayor en la obesidad, sobre todo en la mujer. El proceso patológico más frecuente es la litiasis, pero se relaciona también con neoplasias.

Enfermedad articular degenerativa

Existe la impresión clínica de que la incidencia de osteoartritis de las articulaciones que soportan peso es mayor en las personas obesas. Sin embargo, no hay documentación que apoye este supuesto.

Gota

La causa de aumento del ácido úrico en la obesidad no está clara. Esta hiperuricemia suele ser asintomática, pero la frecuencia de crisis de gota es mayor en individuos con sobrepeso, en particular cuando excede 30% del peso ideal.

Cáncer

Se ha establecido que la obesidad es un factor de riesgo para ciertas neoplasias: en el varón, para cáncer de próstata y de colon; en la mujer, para cáncer de mama, endometrio, ovario y vesícula biliar.

GENÉTICA Y AMBIENTE

La participación de los factores hereditarios en el origen de la obesidad no ha sido bien determinada. Hay un claro componente genético, pero los factores ambientales y conductuales pueden modificarlo; para hacer más compleja la situación, no hay uno sino varios síndromes de obesidad, por lo que puede hablarse de "las obesidades" (cuadro 47-3).

Hay un claro componente genético que no se ha precisado con exactitud, el cual se modifica por factores ambientales y de conducta

Cuadro 47-3. Clasificación etiológica de la obesidad

<i>Obesidad neuroendocrina</i>	<i>Obesidad por desnutrición</i>
Síndrome hipotalámico	Dieta alta en grasa saturada
Síndrome de Cushing	Dieta de cafetería
Hipotiroidismo	<i>Obesidad debida a inactividad física</i>
Síndrome de ovarios poliquísticos (Stein-Leventhal)	Posoperatoria
Hipogonadismo	Senil
Deficiencia de hormona del crecimiento	<i>Obesidad genética (dismórfica)</i>
Insulinoma e hipertiroidismo	Autosómica dominante
<i>Obesidad iatrogénica</i>	Ligada al cromosoma X
Fármacos (esferoides, psicotrópicos)	Cromosómica
Cirugía hipotalámica (neuroendocrina)	

En 1950 se descubrió un gen relacionado con la obesidad que ocasiona el síndrome X en ratones, el cual se manifiesta como obesidad, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, datos que correspondían a los observados en humanos. Dicho gen, al que se denominó *ob*, es específico de los adipocitos y ocasiona la producción de leptina, una proteína que regula el peso corporal, ya que informa al cerebro la cantidad de tejido adiposo del cuerpo. La leptina actúa sobre la ingestión de alimentos, el gasto de energía y el peso corporal.

Los defectos del gen *ob* provocan incremento importante de la masa de tejido adiposo. Se ha observado que la concentración sérica de leptinas en personas obesas es elevada, lo cual se correlaciona en forma positiva con el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal; si disminuye el peso corporal baja la concentración sérica de leptina, lo cual sugiere que las personas obesas tienen resistencia a su acción. La inhibición de la síntesis y liberación del neuropéptido Y en el cerebro puede funcionar como mediador en la disminución de la ingestión de alimentos por la leptina.

La leptina entra al cerebro por un sistema de transporte independiente del de la insulina. La capacidad para el transporte de leptina está disminuida en las personas obesas, lo cual puede contribuir a la resistencia a las leptinas en la obesidad. Se ha observado también que las concentraciones séricas elevadas de insulina se acompañan de concentraciones altas de leptinas.

PATOGENESIS

Endocrinopatía en la obesidad

El pensamiento popular atribuye la obesidad a problemas glandulares; sin embargo, la endocrinopatía es una causa rara de obesidad, aunque suele presentarse en el síndrome de Cushing. En el hipotiroidismo grave es posible hallar algún incremento del tejido adiposo, pero la mayor parte del aumento de peso es causada por agua. Muy pocos obesos sufren hipotiroidismo. El hipogonadismo se relaciona de manera ocasional con la obesidad, aunque se desconoce la razón. Las mujeres con enfermedad poliquística del ovario por lo general son obesas. Una lesión hipotalámica causada por tumor, infección o rara vez por traumatismo puede conducir a sobrepeso secundario al daño de las fibras nerviosas que cruzan el área ventromedial, la cual es muy importante en la regulación de la ingestión de alimentos.

Si bien son pocos los casos en que la obesidad se debe a una razón endocrina, por lo general produce alteraciones de la concentración de diferentes hormonas, como aumento de insulina, disminución de triyodotironina con valores normales de tiroxina, aumento de cortisol y deficiencia de hormona del crecimiento.

Termogénesis

Se ha planteado que los individuos obesos utilizan las calorías con mayor eficacia y requieren menos calorías por gramo de tejido magro, de tal forma que si consumen un

Muy pocos sujetos obesos sufren hipotiroidismo

número de calorías igual al de los no obesos tendrán más calorías disponibles con energía extra para ser depositada como grasa. Hasta el momento este punto es muy controvertido.

Células adiposas

Los adipocitos forman un depósito elástico de energía; es decir, que se expande o contrae para ajustar el balance de energía del organismo. Para expandirse, este depósito puede incrementar el número de adipocitos o aumentar de tamaño.

Hay evidencias de que la hiperplasia del tejido adiposo en los primeros años de vida eleva el número de células en años subsecuentes. La obesidad se clasifica como hipertrófica o hipertrófica-hiperplásica. Esta tipificación es importante en el pronóstico del Tratamiento, pues se ha observado que los pacientes hipertróficos pierden peso con mayor éxito que los hiperplásicos.

La hiperplasia del tejido adiposo en los primeros años de vida eleva el número de células en años subsecuentes

Recuperación de peso

De los sujetos que pierden peso de manera significativa, 80 a 90% lo recupera. La explicación de este fenómeno no es clara, pero hay varias hipótesis. La primera es que un individuo obeso que pierde peso disminuye su tasa metabólica basal, y en consecuencia sus necesidades de energía, de tal forma que cuando regresa a una dieta normocalórica gana peso con facilidad. Después de una dieta hipocalórica, la realimentación se vincula con una reacción tisular (histica) supranormal a los alimentos; esta manifestación se caracteriza por una "reacción de represión" que incluye incremento de los tejidos adiposo y hepático, así como mayor producción de insulina, lo cual aumenta el apetito y promueve la incorporación de triglicéridos al tejido graso, con el subsiguiente crecimiento de este último.

Tratamiento

Antes de iniciar el Tratamiento reductor de peso es necesario evaluar la motivación del paciente, destacando los siguientes factores:

- Razones y motivación para reducir peso.
- Historia previa, satisfacciones e insatisfacciones de los intentos para perder peso.
- Familia.
- Amigos.
- Apoyo en el sitio de trabajo.
- Comprensión de las causas de la obesidad y la forma en que contribuye a desencadenar varias enfermedades.
- Actitud ante la actividad física.
- Capacidad para comprometerse con la actividad física.
- Disponibilidad de tiempo para la terapéutica reductora.
- Condición financiera.

Objetivos de la pérdida de peso y tratamiento

El objetivo primario es reducir aproximadamente 10% del peso corporal en un tiempo razonable de seis meses. En sujetos con IMC entre 27 y 35, una disminución de 300 a 500 cal/día dará por resultado pérdida de 0.23 a 0.45 kg/semana, y en aquellos con IMC por arriba de 35, una reducción de 500 a 1 000 cal/día generará una pérdida de 0.45 a 0.90 kg/semana, con lo que se lograría el objetivo planteado. Posteriormente disminuye la velocidad de pérdida debido a un consumo de energía más bajo. Por lo general el peso perdido se recupera, a menos que se continúe indefinidamente con un programa de mantenimiento consistente en dietoterapia, actividad física y terapia con-

El peso perdido suele recuperarse a menos que se continúe indefinidamente con un programa de mantenimiento de la dieta, la actividad física y la terapia conductual

ductual. En sujetos incapaces de lograr una reducción significativa de peso, el objetivo primordial consiste en prevenir futuras ganancias del mismo.

Dieta

Debe planearse individualmente, tomando en cuenta tanto el sobrepeso del paciente como su entorno social y económico para reducir la ingestión calórica total entre 500 y 1 000 cal/día.

En términos generales, la grasa debe constituir 30% o menos del aporte calórico total (10% saturada, 10% monoinsaturada y 10% poliinsaturada). La reducción del porcentaje de grasa en la dieta y la sustitución calórica por hidratos de carbono no produce *per se* pérdida de peso, a menos que se reduzca la ingestión calórica total.

Inhibidores de la absorción intestinal

La fibra se utiliza porque produce saciedad temprana, y tal vez inhibición de la absorción de las calorías, aunque su eficacia no se comprobó.

Una estrategia consiste en la inhibición intestinal de las calorías ingeridas. La fibra ha cobrado especial atención, aunque hay muy pocas evidencias de resultados significativos en este contexto. El efecto radica principalmente en producir una saciedad temprana. También se han generado sustitutivos no digeribles de la grasa o inhibidores de la hidrólisis de los carbohidratos (acarbose), pero hasta el momento no hay pruebas fehacientes de su efectividad.

Dietas "novedosas"

Las dietas "novedosas" aducen propiedades únicas o mágicas de ciertos nutrimentos para facilitar la pérdida de peso; incluyen la dieta de Beverly Hills, la de Dolly Parton, la macrobiótica, la de la Luna, etcétera. La pérdida ponderal se logra al reducir la ingestión de energía mediante la limitación de la fuente alimentaria. A menudo estas dietas carecen de base científica y no hay pruebas de su eficacia.

Dietas bajas en carbohidratos ("de pérdida rápida")

La base de su utilización, carente de fundamento, es que la restricción casi absoluta de carbohidratos es la mejor forma de perder peso, en gran medida por pérdida calórica, como cuerpos cetónicos. Las variantes incluyen la dieta de la fuerza aérea estadounidense y la del doctor Atkins, entre otras. Estas dietas producen una diuresis que conduce a pérdida rápida inicial de líquido y por lo tanto de peso; tienen importantes efectos secundarios cuando se produce cetosis e incrementan las concentraciones de lipoproteínas de colesterol de baja densidad.

Dietas muy bajas en calorías

Su objetivo es producir pérdida rápida de peso, al tiempo que se conserva el tejido magro. La mayor parte contienen 300 a 600 kcal como mezcla de proteínas y carbohidratos. Se han relacionado con efectos secundarios graves, incluso con muerte súbita. Pueden ser útiles cuando se combinan con ejercicio y modificación de la conducta.

Ejercicio

El ejercicio aunado a un Tratamiento dietético preserva la masa ósea y muscular, lo cual ayuda a mejorar la autoimagen.

La eficacia de incrementar la actividad física como medio para acelerar la pérdida ponderal aún está en debate. El ejercicio por sí solo es ineficaz para controlar el peso; sus principales beneficios se relacionan con mejoría de la condición cardiovascular y la sensibilidad a la insulina. Cuando el ejercicio se suma a un Tratamiento dietético hay

preservación de la masa ósea y muscular, y esto ayuda a mejorar la autoimagen necesaria en el control de peso a largo plazo. Es de gran utilidad en el mantenimiento de la reducción ponderal.

El ejercicio consiste en caminar o nadar a ritmo lento, y puede realizarse una sola vez o de manera intermitente durante el día. Es necesario incrementar gradualmente la intensidad de la actividad física con apego a un programa preestablecido. El paciente puede iniciar con 30 minutos de caminata tres días a la semana, y aumentar a 45 minutos, con un ritmo más intenso, al menos cinco días a la semana; este régimen genera un consumo adicional de 100 a 200 cal/día.

El objetivo a largo plazo para todos los adultos consiste en practicar cuando menos 30 minutos de ejercicio moderado a intenso, de preferencia todos los días. Este régimen puede adaptarse a otras formas de actividad física, pero la caminata es atractiva por su seguridad y accesibilidad.

Hay que alentar al paciente a realizar actividad física de manera cotidiana; por ejemplo, usar escaleras en vez de elevador. Los deportes de competencia, como el tenis, pueden ser una forma agradable de ejercicio para muchos sujetos, pero se deben tomar precauciones para evitar otros daños.

Tratamiento farmacológico

Aunque los fármacos más utilizados en el control de peso son supresores del apetito, hay otros que regulan la saciedad, afectan diferentes vías metabólicas o influyen en la digestión, la absorción, la síntesis de lípidos o la termogénesis. Las anfetaminas son el prototipo de este grupo de medicamentos; por su efecto adictivo, los individuos sensibles pueden llegar al abuso en su consumo. Al suspenderlas quizás ocurra depresión.

Como no se puede clasificar la obesidad con base en sus causas, ya que su origen es diverso, el Tratamiento con un mismo medicamento muestra diferente respuesta en cada individuo. El enfoque ideal sería contar con medicamentos que actúen bajo diferentes mecanismos de acción, tal como ocurre en el Tratamiento de la hipertensión arterial. Estos fármacos pueden ser de gran utilidad en el Tratamiento de la obesidad. La creencia médica muy extendida de que todos los fármacos supresores del apetito son ineficaces y que se desarrolla tolerancia a ellos no necesariamente es cierta, y su seguridad es aceptable si se prescriben las dosis correctas.

Los anorexígenos no trabajan solos. Deben combinarse con dieta y ejercicio. Los medicamentos pueden ser útiles en la fase inicial de pérdida ponderal, y sobre todo en la difícil etapa de mantenimiento. Entre los medicamentos utilizados se encuentran los derivados de la feniletilamina, como la fenfluramina y la dexfenfluramina, cuyo mecanismo de acción es suprimir de manera selectiva el consumo de alimentos ricos en energía, como lípidos e hidratos de carbono, que son los principales causantes del aumento de peso, y mantener el consumo de proteínas.

El orlistat es un compuesto que ha demostrado potente actividad inhibitoria contra todas las lipasas en animales y humanos. Inhibe la lipasa pancreática en una reacción estequiométrica casi irreversible con la serina catalítica local, expuesta sobre la activación en la interfase de aceite y agua. La inhibición de la absorción intestinal de vitaminas liposolubles o de ácidos grasos esenciales puede ser un efecto secundario indeseable.

Las hormonas tiroideas, los diuréticos y la gonadotropina coriónica humana no tienen lugar en el Tratamiento de la obesidad.

Los fármacos más utilizados en el control de peso son supresores del apetito, pero hay otros que regulan la saciedad, afectan diferentes vías metabólicas o influyen en la digestión, la absorción, la síntesis de lípidos o la termogénesis

No deben prescribirse diuréticos ni hormonas tiroideas

Psicoterapia

No se ha definido un espectro psicológico del paciente obeso; tampoco hay datos de que sufra más psicopatologías que la población general. El fracaso psicoterapéutico es frecuente en estos casos.

Terapia conductual

Como primer paso en un programa de modificación conductual se deben reconocer los patrones de alimentación y actividad física individuales. Los pacientes deben indicar no

En un programa de modificación conductual se deben reconocer no sólo los patrones de alimentación y actividad física individuales, sino qué se come, cuándo, con quién, dónde, cómo (de pie, sentado, caminando), los sentimientos y el apetito

La intervención quirúrgica debe limitarse a individuos muy obesos en los que hayan fracasado otras medidas, cuya situación médica ocasionada por la obesidad ponga en peligro su vida y en quienes se juzgue que podrían tolerarla

Se alentará al paciente para que abandone el tabaquismo. De hecho, el peso que gane el paciente al suspender este hábito tendrá menos consecuencias negativas para su salud que continuar fumando

Se debe determinar el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura en la evaluación inicial de todo paciente como guía para la respuesta al Tratamiento

sólo qué comen, sino cuándo, con quién, dónde, cómo (de pie, sentados, caminando), sus sentimientos y su apetito. También se examina el manejo de los alimentos, incluyendo su compra, almacenamiento, preparación, servicio y limpieza. Estos registros se analizarán en busca de guías para descubrir posibles situaciones que lleven a la sobrealimentación.

Tratamiento quirúrgico

En general, la intervención quirúrgica debe limitarse a individuos muy obesos (más de 100% de peso ideal o IMC mayor de 40) en los que han fracasado otras medidas, cuya situación médica ocasionada por la obesidad ponga en peligro su vida y se juzgue que podrían tolerar el Tratamiento quirúrgico. La mayor parte de los procedimientos que se utilizan en la actualidad se basan en disminución de la capacidad gástrica. La derivación yeyunoileal no se recomienda por la alta incidencia de complicaciones.

Adaptación de los programas reductores de peso a las necesidades de diversos pacientes

Siempre deberá considerarse que hay grandes variaciones individuales en cualquier grupo social o cultural, y que incluso en un mismo paciente no hay reglas estandarizadas para generar la reducción de peso. Conviene que el terapeuta desarrolle y mantenga esta sensibilidad cultural y considere la forma de integrar al paciente al programa de Tratamiento que establezca. El sujeto debe mantener una actitud proactiva en sus cuidados.

Se debe alentar el abandono del tabaquismo. De hecho, el peso que gane el paciente al suspender este hábito tendrá menos consecuencias negativas para su salud que continuar fumando.

Ventajas de la pérdida de peso

Las recomendaciones para tratar el sobrepeso y la obesidad dependen no sólo de datos que relacionan la obesidad con el incremento de la mortalidad, sino también de que la pérdida de peso reduce los factores de riesgo conocidos, como los niveles de presión sanguínea y las concentraciones séricas de colesterol total, LDL-C y triglicéridos; incrementa las concentraciones de HDL-C en sujetos con dislipidemia y disminuye la glucosa sérica en personas con sobrepeso u obesidad que además tienen diabetes tipo 2.

Medición del grado de sobrepeso y obesidad

En la evaluación inicial de todo paciente se debe determinar su índice de masa corporal y circunferencia de la cintura como guía para evaluar posteriormente la respuesta al Tratamiento. En el programa terapéutico deben incluirse las siguientes recomendaciones:

1. *IMC para evaluar sobrepeso y obesidad.* Aunque existen diversos métodos seguros para evaluar el contenido de grasa corporal (p. ej., agua corporal total, potasio corporal total, impedancia bioeléctrica y absorciometría dual por rayos X), ningún estudio indica que una medición sea mejor que otra para vigilar al paciente durante el Tratamiento, además de que tales métodos son costosos y no siempre están disponibles en la práctica clínica. Por tanto, el peso por sí solo puede utilizarse para dar seguimiento a la pérdida del mismo y también para valorar la eficacia del tratamiento.
2. *IMC para estimar el riesgo relativo.* Esta medida se correlaciona directamente con el riesgo de morbilidad y mortalidad, y debe emplearse para clasificar adecuadamente a un sujeto.
3. *Evaluación de la grasa abdominal.* Se necesita para estimar riesgos de padecimientos crónicos degenerativos, en especial diabetes mellitus y enfermedades cardio-

vasculares. La circunferencia de cintura es un excelente marcador de grasa abdominal.

CONCLUSIONES

La Organización Mundial de la Salud considera la obesidad como una enfermedad de muy difícil curación, debida a causas diversas o desconocidas y con importantes consecuencias metabólicas (resistencia a la insulina, hiperlipidemia) y patológicas (diabetes y enfermedades cardiovasculares, del sistema locomotor, respiratorio, etc.).

La pérdida de peso es difícil; cuando ocurre, su recuperación es la regla. Si se desconocen las causas, el Tratamiento es frustrante tanto para el paciente como para el terapeuta, por lo que hay que fijar metas realistas, como tratar de alcanzar un peso saludable más que un peso ideal. La práctica de administrar hormonas tiroideas y diuréticos debe rechazarse. El Tratamiento farmacológico puede tener un importante lugar en el bagaje terapéutico, sobre todo durante la etapa de mantenimiento.

La Organización Mundial de la Salud considera la obesidad como una enfermedad de muy difícil curación, de causas diversas o desconocidas y con importantes consecuencias metabólicas

LECTURAS RECOMENDADAS

- Björntorp P, Brodoff BN. Obesity. Philadelphia: JB Lippincott, 1994.
 Blackburn GL, Kanders BS. Obesity: Pathophysiology and treatment. New York: Chapman & Hall, 1994.
 Bray GA. The obese patient. Philadelphia: Saunders, 1979.
 Expert panel on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Arch Intern Med 1998; 158:1855.
 Garrow JS. Treating obesity seriously. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1981.
 Metropolitan height and weight tables. Stat Bull Metropolitan Life Insurance Co. 1984;64:2.
 Pi-Sunyer FX, Obesity. En: Shils ME, Olson JA, Shike M (eds). Modern nutrition in health and disease. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994:894-92.
 Stunkard AJ, Wadden TA. Obesity: theory and practice. 2nd ed. New York: Raven Press, 1994.

48 ■ Pérdida de peso

*Alfonso Fajardo Rodríguez
 Ernesto Jiménez Pardo*

INTRODUCCIÓN

La pérdida de peso involuntaria es una manifestación frecuente en la práctica clínica y motivo de preocupación tanto para el paciente como para el médico; para este último significa además un verdadero reto. No obstante ser un motivo habitual de consulta, su incidencia, así como su diagnóstico y pronóstico, sólo en ocasiones han dado lugar a estudio clínico. Cuando la pérdida de peso ocurre como manifestación no específica de alguna enfermedad, su diagnóstico diferencial incluye una lista casi interminable de causas potenciales. Este problema se complica aún más por las siguientes razones: 1) no todos los pacientes tienen una enfermedad grave, por lo que puede ser infructuosa una valoración clínica extensa para identificar la causa; 2) en muchos sujetos que aseguran haber perdido peso esto no se puede corroborar en forma objetiva, y 3) hay pocos estudios publicados que examinen en forma prospectiva la incidencia, prevalencia y etiología de la pérdida de peso, así como sus significados de diagnóstico y pronóstico.

Entre los pocos estudios clínicos realizados se menciona una incidencia de pérdida de peso involuntaria de 13.1% anual en ancianos, y cuando se ha intentado establecer

No todos los pacientes con pérdida de peso padecen una enfermedad grave, por lo que puede resultar infructuosa una valoración clínica extensa para identificar la causa

Las causas de pérdida de peso involuntaria consisten en origen orgánico, origen psiquiátrico y alguna etiología indeterminada

las causas se obtienen resultados diferentes; aún más, después de establecerse el diagnóstico los mecanismos de pérdida de peso con frecuencia son indeterminados. Sin embargo, pueden establecerse algunas consideraciones genéricas; es decir, de acuerdo con diferentes autores, de las causas de pérdida de peso involuntaria 65 % son de origen orgánico, 10% de origen psiquiátrico y 25 % no responde a una etiología determinada aun después de estudios y vigilancia prolongados (hasta dos años). En pacientes hospitalizados predominan las enfermedades orgánicas, en tanto que en los sujetos ambulatorios hay preponderancia de causas no orgánicas, en particular de índole psiquiátrica.

La pérdida de peso involuntaria puede ser un signo ominoso, ya que 25% de los pacientes hospitalizados mueren en el primer año y otro 15% continúa perdiendo peso con deterioro de diversas funciones orgánicas. También se ha demostrado que el bajo peso corporal y la pérdida ponderal involuntaria son elementos que predicen mayor mortalidad y morbilidad, especialmente entre la población de ancianos, en quienes la pérdida que excede 10% del peso basal guarda relación con mayor incidencia de úlceras por decúbito y otras complicaciones intrahospitalarias. Se ha considerado que las tasas de mortalidad son sustancialmente más altas entre los sujetos con pérdida ponderal involuntaria (28%) en comparación con los que no la presentan (11%).

En el estudio de Framingham se demostró que el riesgo relativo de muerte en personas mayores de 65 años de edad con un índice de masa corporal (IMC) inferior al normal era dos veces mayor que en sujetos con IMC normal. En ancianos hospitalizados para cirugía programada, los cuales habían sufrido pérdidas ponderales mayores a 4.5 kg en los últimos seis meses, se observaron cifras significativamente más altas de mortalidad quirúrgica que en aquellos con pérdidas ponderales menores.

Hay dos importantes investigaciones que han contribuido a la comprensión de la pérdida de peso involuntaria. En la primera de ellas, Marton y colaboradores estudiaron en forma progresiva, durante un periodo de tres años, a pacientes que habían sufrido por lo menos 5% de pérdida de peso en seis meses. El estudio incluyó sujetos de todas las edades, pero cerca de 50% tenían más de 60 años; la evaluación contenía historia clínica, exámenes de laboratorio ordinarios, sangre oculta en heces y seguimiento por un año. De 1 200 pacientes consecutivos, 8% informó pérdida de peso, pero los autores pudieron verificar reducción sólo en 50%. Las causas más comunes fueron neoplasias y enfermedades benignas de la parte alta del tubo digestivo. Entre los que sobrevivieron más de un año, cerca de 80% mejoró su capacidad funcional y su peso. Para encontrar la causa en la mayoría de los sujetos fue suficiente un número reducido de exámenes de laboratorio y gabinete con base en el interrogatorio y el examen físico iniciales.

En la segunda investigación, Rabinovitz y colaboradores estudiaron pacientes hospitalizados que habían perdido más de 5% de su peso y no tenían un diagnóstico previo que explicara la pérdida ponderal. El promedio de edad fue de 64 años, lo cual sugiere que la pérdida de peso afecta principalmente a grupos de edad avanzada. Se hicieron exámenes sistemáticos y se vigiló a los pacientes durante dos años. Los autores identificaron una causa física en cerca de 75 % de los sujetos (observación muy similar a la de Marton y colaboradores). De nuevo, cerca de 10% tuvo causas psiquiátricas y en 25% no se encontró un motivo aparente. La gravedad y duración de la pérdida de peso no se correlacionó con la causa. Las de origen psiquiátrico fueron más comunes en los enfermos con pruebas iniciales de laboratorio normales.

PERDIDA DE PESO FISIOLÓGICA O PATOLÓGICA

La mayoría de los varones alcanzan su peso corporal máximo alrededor de los 40 años de edad, en tanto que en la mujer esto ocurre a los 50 años. La causante de la pérdida ponderal en esas edades es la disminución de grasa magra, y como el varón la pierde con mayor velocidad que la mujer, su peso disminuye más rápidamente. A esas edades ocurren cambios en la distribución del peso, principalmente reducción de la masa muscular de las extremidades y aumento de los depósitos de grasa en el tronco.

Además, puede aparecer atrofia grasa, la cual produce exageración de las salientes óseas naturales de la cara, los pómulos y la región temporal. Debido a que una buena nutrición podría ser incapaz de evitar o revertir esos cambios anatómicos, los ancianos

En diversos estudios, 50% o más de los pacientes son mayores de 60 años de edad

Para iniciar un protocolo de estudio diagnóstico deberá comprobarse pérdida de peso de 5% o mayor, pues la sola apariencia no es suficiente para ello

pueden tener una apariencia caquéctica aunque la pérdida de peso no sea significativa. Así, la sola apariencia no es suficiente razón para iniciar un protocolo de trabajo diagnóstico exhaustivo.

Las causas de pérdida involuntaria de peso, que incluyen diversos aparatos y sistemas, se mencionan el cuadro 48-1.

DIAGNOSTICO

En términos generales, se piensa que la pérdida de peso que excede 5% del peso habitual del paciente durante los últimos seis meses es "significativa" y debe suscitar preocupación. Muchos sujetos que se quejan de pérdida de peso involuntaria en realidad no la tienen, por lo que es necesario comprobarlo antes de la valoración. Si esto no se logra mediante el expediente clínico, suele asumirse la existencia del problema si se cumplen dos de los siguientes criterios: a) el paciente puede cuantificar numéricamente la pérdida de peso; b) el individuo muestra datos físicos de pérdida ponderal (como apariencia caquéctica o cambios recientes en la talla de la ropa o del cinturón), y c) un familiar puede verificar la pérdida de peso. Cuando la historia clínica incluye una enfermedad que produce pérdida de peso es prudente valorar antes una recurrencia o exacerbación de la misma.

La historia clínica se debe enfocar cuidadosamente hacia alteraciones que pueden causar pérdida de peso; así, se podrán investigar situaciones específicas con los métodos diagnósticos apropiados. El interrogatorio y la exploración física minuciosos pueden señalar en muchos casos las posibles causas de pérdida ponderal, y por lo común permiten planear los aspectos iniciales de la valoración del paciente. Las pruebas utilizadas para el estudio de estos sujetos se muestran en el cuadro 48-2.

Se buscará anemia, elevación de fosfatasa alcalina e hipoalbuminemia, pues estas alteraciones se asocian con frecuencia a neoplasias e indirectamente indican la cronicidad del padecimiento subyacente. El examen general de orina orientará la búsqueda de infecciones asintomáticas. En cerca de 40% de los casos se encuentran anomalías en la radiografía de tórax, como infiltrados, crecimientos ganglionares o tumores. La eritrosedimentación casi siempre es normal en sujetos con padecimientos psicosomáticos.

En los pacientes cuya historia clínica muestre anomalías que sugieran enfermedad orgánica como causa, y que además presenten alteraciones en los estudios sistemáticos iniciales, es probable que la pérdida de peso tenga una base orgánica. Por lo contrario, en quienes no se sospeche origen orgánico y sus exámenes de escrutinio sean normales, es muy poco probable la existencia de causa orgánica. En otras palabras, esta

La historia clínica marcará la pauta para indicar estudios de laboratorio y gabinete específicos

Cuadro 48-1. Causas de pérdida de peso involuntaria

<i>Enfermedades endocrinas</i>	<i>Trastornos neoplásicos</i>
Diabetes mellitus	Originados en tubo digestivo y pulmones
Hipertiroidismo	<i>Alteraciones psiquiátricas</i>
Panhipopituitarismo	Depresión
Insuficiencia suprarrenal	Esquizofrenia
Feocromocitoma	Anorexia nerviosa
<i>Enfermedades gastrointestinales</i>	<i>Problemas renales</i>
Pancreatitis crónica	Uremia
Diarrea crónica	<i>Afecciones del tejido conectivo</i>
Parasitosis	Lupus eritematoso generalizado
Esofagitis	Esclerodermia
Úlcera gástrica o duodenal	
Absorción intestinal deficiente	
<i>Infecciones</i>	
Tuberculosis	
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	
Absceso hepático	
Micosis profundas	
Endocarditis bacteriana subaguda	

Cuadro 48-2. Evaluación de laboratorio y gabinete

Biometría hemática completa	Sangre oculta en heces
Pruebas de funcionamiento hepático	Eritrosedimentación
Examen general de orina	Estudio radiológico del tracto gastrointestinal
Telerradiografía de tórax	

El tratamiento óptimo de la pérdida de peso es la vigilancia cuidadosa en caso de no identificar la causa en la evaluación inicial

última suele advertirse desde la valoración inicial y es de gran utilidad para guiar una búsqueda posterior. Acorde con lo anterior, cuando se sospecha una causa no orgánica es necesario realizar interrogatorio psicosocial más detallado para descubrir la causa.

Si en la evaluación inicial no se identifica la causa, el tratamiento óptimo será la vigilancia cuidadosa sin efectuar más estudios innecesarios. Hay algunos fármacos que pueden estimular el apetito y reducir la pérdida ponderal; no se debe abusar de ellos y sólo pueden usarse bajo prescripción médica.

CONCLUSIONES

La pérdida de peso involuntaria es un problema clínico común secundario a muchos trastornos médicos y psicosociales. En 50% de los pacientes que se quejan de pérdida de peso involuntaria es imposible corroborar este signo. En vista de que puede presentarse una leve pérdida de peso conforme avanza la edad, como cambio fisiológico, el médico debe tener una definición de pérdida de peso patológica y una evaluación diagnóstica estructurada. Después de una cuidadosa historia clínica y pruebas de laboratorio limitadas se podrá identificar a la mayoría de los pacientes con causas orgánicas de pérdida de peso involuntaria.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Alfonso-Martínez JL, Samperitz-Legarre AL, Rubio-Obanos T, et al. Involuntary weight loss. *An Med Int (España)* 1993;10(2):68.
- Marton KI, Sox HC, Krupp JR. Involuntary weight loss: diagnostic and prognostic significance. *Aun Intern Med* 1981;95(5):568.
- Rabinovitz M, Pitlik SD, Leifer M, Garty M, Rosenfeld JB. Unintentional weight loss. A retrospective analysis of 154 cases. *Arch Intern Med* 1986; 146(1): 186.
- Reife CM. Involuntary weight loss. *Med Clin North Am* 1995;79(2):299.
- Robbins LJ. Evaluation of weight loss in the elderly. *Geriatrics* 1989;44(4):31.
- Sullivan DH, Martin W, Flaxman N, Hagen JE. Oral health problems and involuntary weight loss in a population of frail elderly. *J Am Geriatr Soc* 1993;41(7):725.
- Weinstein B. Involuntary weight loss. En: Greene HL, Johnson WP, Mauricio MJ (ed). *Decisión making in medicine*. St. Louis: Mosby Year Book, 1993;69.

49 ■ Desnutrición en el paciente hospitalizado

Cuauhtémoc A. Gálvez Vélez

INTRODUCCIÓN

Mediante numerosos estudios se ha identificado una alta prevalencia de desnutrición caloricoproteínica hasta en 40% de los pacientes adultos hospitalizados. La identifica-

ción de aquellos con desnutrición de diversos grados y alto riesgo de complicaciones justifica que se realice una valoración del estado nutricional y se lleve a cabo terapéutica nutricia.

La elevada prevalencia de desnutrición entre los pacientes hospitalizados justifica que siempre se efectúe valoración nutricional al ingreso y de manera periódica

VALORACIÓN NUTRICIONAL EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO

El diagnóstico de desnutrición caloricoproteínica depende de medidas objetivas del estado nutricional, que incluyen valoración de la secreción hepática de proteínas (albúmina y transferrina séricas), evaluación antropométrica y determinación de la inmunidad mediada por células. Aunque estos indicadores son útiles desde el punto de vista epidemiológico para correlacionarlos con morbilidad y mortalidad, en forma aislada carecen de valor para establecer el diagnóstico de desnutrición. La valoración nutricional también puede basarse en criterios clínicos (es decir, en los hallazgos de la historia clínica sistemática) y clasificar al paciente en bien nutrido, moderadamente desnutrido y severamente desnutrido; este procedimiento se conoce como valoración global subjetiva (cuadro 49-1) y ha mostrado buena correlación entre los parámetros subjetivos y los objetivos (validez convergente), así como la posibilidad de predecir complicaciones infecciosas posoperatorias igual o mejor que las medidas objetivas (validez predictiva).

La desnutrición caloricoproteínica es un proceso fisiopatológico complejo. En pacientes quirúrgicos hay una variedad muy amplia en cuanto al tipo de deprivación de la dieta, el tiempo y gravedad de la depleción nutricional, la alteración metabólica que resulta de la enfermedad fundamental y las consecuencias de la cirugía. Al tratar de abordar el problema, algunos investigadores han procurado establecer el valor de los marcadores del estado nutricional relacionándolos con eventos clínicos adversos mediante análisis multivariados, por lo general de regresión lineal múltiple, ya que la combinación de marcadores tiene mayor poder predictivo; esto ha dado origen a los índices nutricionales, que se consideran una forma mejor y más completa de valorar el estado nutricional.

Cuadro 49-1. Valoración global subjetiva del estado nutricional del paciente

HISTORIA CLÍNICA	
1. Cambio de peso (pérdida general en los últimos seis meses, en porcentaje)	4. Capacidad funcional
Incremento _____	Completa _____
Decremento _____	Disfunción _____
Sin cambio _____	Semanas (número) _____
	5. Actividad
Cambio en las últimas dos semanas _____	Trabajo subóptimo _____
2. Cambio de la dieta ingerida (relativo a lo normal)	Ambulatorio _____
Sin cambio _____	Encamado _____
Con cambio _____	6. Exigencia metabólica
Duración (semanas) _____	Nivel de estrés _____
Dieta sólida subóptima _____	No _____
Dieta líquida hipocalórica _____	Bajo _____
Ayuno _____	Moderado _____
3. Síntomas gastrointestinales	Alto _____
Ninguno _____	
Náuseas _____	
Vómito _____	
Diarrea _____	
Anorexia _____	
ESTADO FÍSICO	
1. Por cada característica especifique:	2. Clasificación de la valoración global subjetiva (seleccione uno):
normal = 0; leve = 1; moderada = 2; grave = 3	
_____ Pérdida de grasa subcutánea (tríceps, tórax)	_____ Bien nutrido
_____ Adelgazamiento muscular (cuádriceps, deltoides)	_____ Moderadamente mal nutrido
_____ Edema de tobillo	_____ Severamente mal nutrido
_____ Ascitis	

El índice Pronóstico Nutricional (IPN) es un método de estimación cuantitativa de marcadores nutricionales como factores de riesgo de complicaciones posquirúrgicas de morbilidad

En un trabajo clásico elaborado en la Universidad de Pennsylvania en 1979, Buzbi y colaboradores dieron a conocer el índice Pronóstico Nutricional (IPN), un método de estimación cuantitativa de marcadores nutricionales como factores de riesgo de complicaciones posquirúrgicas de morbilidad con base en la determinación de albúmina sérica, pliegue cutáneo tricipital, transferrina sérica y prueba de inmunidad celular retardada; su resultado clasifica al paciente como de riesgo bajo, moderado o alto. Otra aplicación ampliamente difundida del IPN es como método de seguimiento del estado nutricional y de la respuesta al Tratamiento. Varios investigadores han informado sobre la existencia y utilidad de otros índices de desnutrición; no obstante, el IPN es el más difundido.

La tecnología actual incluye diversas, costosas y sofisticadas formas de valorar el estado nutricional según la composición corporal; es decir, determinación de la impedancia bioeléctrica para medir agua y grasa corporal; medición de potasio corporal para estimar la masa celular corporal; medición de nitrógeno corporal por análisis de activación de neutrones *in vivo* para determinar la proteína corporal, y numerosos métodos de dilución isotópica que sirven para medir los compartimientos de agua corporal. Todas estas técnicas se encuentran en investigación, por lo que no están disponibles como procedimientos sistemáticos en la valoración del estado nutricional de pacientes hospitalizados.

Otro aspecto importante de la valoración nutricional son las alteraciones funcionales relacionadas con la pérdida de proteínas corporales, entre las que destacan la función hepática de secreción de proteínas, la inmunodeficiencia y la disminución de la función del músculo esquelético que se manifiesta por fácil cansancio o cambios de la tolerancia al esfuerzo físico.

DESNUTRICIÓN CALORICOPROTEINICA

Las deficiencias de energía y proteínas por lo general ocurren juntas, aunque en ocasiones predomina una de ellas. El kwashiorkor se caracteriza por deficiencia de proteínas, en tanto que el marasmo por falta de energía. La combinación de marasmo-kwashiorkor da por resultado déficit crónico de energía y agudo de proteínas.

La desnutrición caloricoproteínica puede ser de origen primario si se debe a ingesta inadecuada de alimentos, o secundaria si es consecuencia de otra enfermedad que conduce a baja ingestión de alimentos, inadecuada absorción, incremento en la utilización de nutrimentos o pérdida de los mismos. Ocurre con mayor frecuencia en presencia de un proceso infeccioso, quirúrgico o traumático severo, e induce mayor demanda de nutrimentos y alteraciones metabólicas. Los pacientes que la desarrollan lentamente, como en el marasmo, están mejor adaptados a su estado nutricional y mantienen un equilibrio metabólico menos frágil que aquellos que padecen la forma aguda, como el kwashiorkor de inicio rápido. Cuando la ingesta es insuficiente y no puede compensar el gasto energético, la grasa corporal se utiliza como principal combustible energético y disminuyen tanto el tejido adiposo como el peso; la masa corporal magra reduce lentamente, sobre todo por el catabolismo proteínico muscular con incremento en la eliminación de aminoácidos del músculo.

En el cuadro 49-2 se comparan los dos principales tipos de desnutrición caloricoproteínica: el marasmo y el kwashiorkor, y en el cuadro 49-3 se enumeran los criterios para su diagnóstico. El marasmo y el kwashiorkor pueden presentarse solos o en combinación.

MARASMO

El marasmo consiste en agotamiento del depósito de grasa corporal debido a inanición

El marasmo es el estado en que se ha agotado casi todo el depósito de grasa corporal por la presencia de inanición. Su manifestación más grave o terminal se conoce como caquexia. Las enfermedades que producen marasmo son crónicas e indolentes, como el cáncer o la enfermedad pulmonar crónica. El marasmo es fácil de detectar por la apariencia de desgaste severo del paciente. El diagnóstico depende de los datos de acentuada depleción de grasa y músculo, resultado de una prolongada deficiencia de calorías.

Cuadro 49-2. Criterios mínimos para el diagnóstico de kwashiorkor y marasmo

<i>Kwashiorkor</i>	<i>Marasmo</i>
Albúmina sérica menor de 2.8 g/100 ml Por lo menos uno de los siguientes puntos: • Mala cicatrización de las heridas, úlceras por decúbito, piel adelgazada • Fácil caída del cabello • Edema	Albúmina sérica mayor de 2.8 g/100 ml Pliegue cutáneo tricipital < 3 mm Circunferencia muscular media del brazo < 15 cm

La disminución de los pliegues cutáneos refleja la pérdida de las reservas de grasa; la reducción de la circunferencia muscular del brazo, así como de los músculos interóseos y temporales, manifiesta la resorción de proteína corporal, incluyendo la de los órganos vitales como corazón, hígado y riñones.

Entre los estudios de laboratorio que deben hacerse al paciente con marasmo destaca el valor de albúmina sérica, que puede ser normal o estar reducido, pero rara vez se encuentra por debajo de 2.8 g/100 ml en casos no complicados. El marasmo es un estado de inanición crónica (es decir, una forma bien adaptada de inanición) más que una enfermedad aguda, y deberá revertirse con cautela. Aunque es necesario el apoyo nutricional, las formas agresivas pueden causar complicaciones graves e incluso poner en riesgo la vida. Cuando sea posible el apoyo enteral, esa es la vía de administración preferida; el Tratamiento de inicio lento permite una readaptación de las funciones metabólicas e intestinales y disminuye el riesgo de complicaciones metabólicas, hipofosfatemia y falla cardíaca.

El marasmo es una forma crónica de desnutrición más que una enfermedad aguda, y no requiere medidas terapéuticas agresivas (nutrición parenteral) que incluso puedan complicar la evolución

KWASHIORKOR

A diferencia del marasmo, este padecimiento se vincula principalmente a enfermedades graves y agudas, como traumatismo y sepsis, o cualquiera otra que requiera cuidados intensivos. Ante la presencia de estrés fisiológico mayor se incrementa el requerimiento de proteínas y calorías en momentos en que la ingesta suele estar limitada. Un escenario clásico para el kwashiorkor son los pacientes con estrés agudo que reciben sólo soluciones de dextrosa a 5% al menos durante dos semanas. Aunque el mecanismo etiológico es dudoso, la respuesta adaptativa al "ahorro" de proteínas que por lo normal se observa en la inanición es bloqueado por el estado de estrés agudo.

El kwashiorkor se disocia a enfermedades agudas y graves

El dato indispensable en el diagnóstico de kwashiorkor es la grave reducción de los niveles de proteínas séricas, como albúmina (<2.8 g/100 ml) y transferrina (>50 mg/100 ml), o de la capacidad de fijación del hierro (<200 µg/100 ml). La función inmunitaria celular se deprime, lo cual se refleja en la presencia de linfopenia (<1 500 linfocitos/mm³) y la falta de reactividad a las llamadas pruebas cutáneas con antígenos (anergia). El pronóstico del adulto con cuadro característico de kwashiorkor es malo, aun con apoyo nutricional agresivo. En las heridas quirúrgicas con frecuencia aparece dehiscencia y desarrollo de úlceras por presión. La administración de alimentación enteral puede provocar gastroparesia y diarrea. El riesgo de hemorragia gastrointestinal

El diagnóstico de kwashiorkor depende de la reducción de los niveles de proteínas séricas, como albúmina y transferrina

Cuadro 49-3. Comparación entre kwashiorkor y marasmo

	<i>Marasmo</i>	<i>Kwashiorkor</i>
Condición	Ingestión calórica deficiente	Disminución de la ingestión de proteínas
Duración	Meses o años	Semanas
Cuadro clínico	Apariencia desgastada	Apariencia de bien nutrido, edema
Datos de laboratorio	Albúmina normal > 2.8 g/100 ml	Albúmina baja < 2.8 g/100 ml Transferrina baja. Linfocitos bajos
Mortalidad	Baja, relacionada con la enfermedad fundamental	Alta

a partir de úlceras por estrés está aumentando; las defensas del huésped están comprometidas y puede ocurrir la muerte por infección agregada a pesar de la antibioticoterapia. A menudo se requiere nutrición parenteral agresiva para restaurar con rapidez el equilibrio metabólico. Es mucho más fácil prevenir el kwashiorkor que tratarlo. La prevención requiere el reconocimiento temprano de la gravedad del estrés (hipermetabolismo) y el suministro diario de las calorías y proteínas necesarias.

MARASMO-KWASHIORKOR

La combinación de desnutrición proteínica y calórica ocurre cuando el paciente desnutrido crónico es sometido a estrés

La combinación de desnutrición caloricoproteínica ocurre cuando el paciente caquéctico o con marasmo es sometido a estrés agudo (como intervención quirúrgica, traumatismo o sepsis) y el kwashiorkor se superpone a la inanición crónica (fig. 49-1). Si predomina el kwashiorkor, es urgente la necesidad de Tratamiento nutricional vigoroso. Es importante determinar el componente predominante de la desnutrición caloricoproteínica para establecer un plan nutricional apropiado. Una de las características del paciente con inanición y estado hipometabólico sin estrés es el riesgo de sufrir complicaciones por sobrealimentación, en tanto que el paciente hipermetabólico con estrés tal vez sufra las consecuencias de la subalimentación.

En la desnutrición caloricoproteínica se presentan alteraciones que afectan la respuesta inmunitaria, y hay datos de que todos los sistemas están alterados. Las células epiteliales, como todas las células, requieren una cantidad adecuada de nutrientes para su crecimiento, recambio y función. El kwashiorkor a menudo se asocia a baja cuenta de linfocitos con falta de reacción al aplicar antígenos en la piel (inmunidad celular alterada) y con cifras bajas de proteínas circulantes, que por lo común incluyen a las inmunoglobulinas (inmunidad humoral).

Mediante repleción nutricional puede restaurarse la inmunocompetencia; sin embargo, las pruebas de función inmunitaria no siempre se relacionan con el estado nutricional, y las pruebas cutáneas para demostrar anergia ayudan poco al diagnóstico o Tratamiento del kwashiorkor.

La desnutrición caloricoproteínica se vincula con marcada depleción de complemento y linfocitos T, igual que con atrofia del timo y linfocitos T del bazo y de nódulos linfáticos, quizá secundaria a disminución de factores tímicos. La disminución de la actividad de la interleucina I (IL-I) puede contribuir a la baja proliferación de las células T en la desnutrición grave. La actividad del complemento y la capacidad de opsoniza-

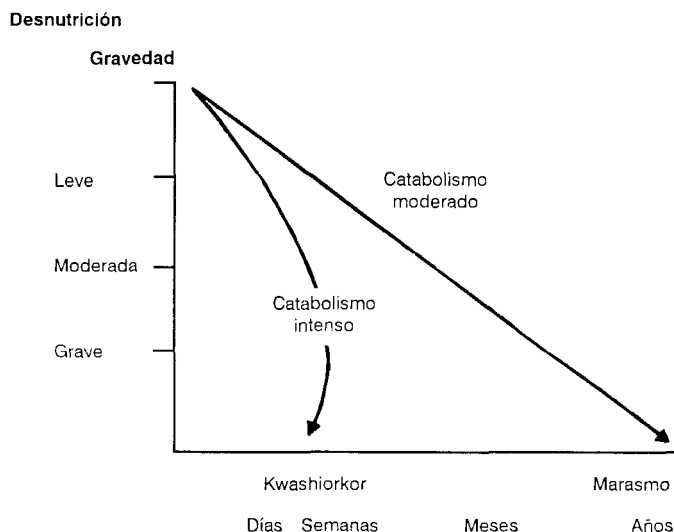


Fig. 49-1. Curso de la desnutrición caloricoproteínica.

ción están deprimidas. En la fagocitosis, la quimiotaxis y la producción de anticuerpos ocurren otras alteraciones, como la IgA. Estos cambios predisponen al paciente a infecciones, pues provocan mayor sensibilidad a sepsis bacterianas por gramnegativos. La liberación de monocinas, como IL-I y caquectina o factor de necrosis tumoral, podría vincularse con anorexia y desgaste muscular, así como anomalías de los lípidos en la desnutrición caloricoproteínica grave.

IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES HOSPITALIZADOS DE ALTO RIESGO

La identificación temprana de pacientes con alto riesgo de desnutrición, además de una adecuada provisión de calorías, proteínas y micronutrientes, puede evitar una prolongada y complicada estancia hospitalaria o eventos catastróficos. Los pacientes con alto riesgo nutricional presentan una o más de las siguientes características:

1. Menos de 80% del peso ideal para la talla.
2. Más de 120% del peso ideal para la talla.
3. Alcoholismo.
4. Ayuno por más de cinco días en tanto reciben sólo soluciones intravenosas.
5. Afecciones que se caractericen por pérdida de nutrientes, como malabsorción o síndrome de intestino corto, drenaje de abscesos o heridas, y procedimientos dialíticos.
6. Condiciones que incrementen las demandas metabólicas, como traumatismo, quemaduras o sepsis.
7. Ingestión de fármacos con propiedades antinutricionales o catabólicas, como esteroides, inmunosupresores o agentes antitumorales.

El adecuado suplemento de calorías, proteínas y micronutrientes ayuda a prevenir una prolongada estancia hospitalaria de pacientes de alto riesgo nutricional

CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE LOS ESTADOS HIPOMETABOLICOS E HIPERMETABOLICOS

Las características metabólicas y las necesidades nutricionales de los pacientes hipometabólicos con estrés debido a una lesión o infección son considerablemente diferentes a las de los sujetos hipometabólicos que no padecen estrés pero sí inanición crónica. En ambos casos, el apoyo nutricional es de gran importancia, pero la elección de un método de apoyo inapropiado podría tener consecuencias desastrosas. Los pacientes hipometabólicos se caracterizan por un estado relativamente sin estrés y con catabolismo moderado; con el tiempo pueden desarrollar marasmo. Los pacientes hipermetabólicos con estrés a consecuencia de una lesión o infección se hallan catabólicos (experimentan una rápida degradación de la masa corporal) y tienen alto riesgo de desarrollar kwashiorkor si no se cubren sus necesidades nutricionales.

Las características metabólicas y las necesidades nutricionales de los pacientes hipermetabólicos con estrés por lesión o infección difieren de las de sujetos hipometabólicos sin estrés pero con inanición crónica

En el cuadro 49-4 se muestran las distinciones de los dos estados por diferentes alteraciones en el metabolismo, frecuencia de degradación de proteínas (proteólisis) y la presencia de gluconeogénesis. Estas diferencias parecen estar mediadas en forma

Cuadro 49-4. Características fisiológicas de los estados hipometabólico e hipermetabólico

Características	Estado hipometabólico sin estrés	Estado hipermetabólico con estrés
Catecoleminas (glucagon, cortisol, insulina)	↓	↑
Tasa metabólica	↓	↑
Proteólisis y gluconeogénesis	↓	↑
Excreción de urea	↓	↑
Catabolismo de grasas, utilización de ácidos grasos	↓	↑
Adaptación a la inanición	Normal	Anormal

En presencia de estrés, la tasa metabólica se incrementa en relación directa con la gravedad del padecimiento

importante por alteraciones de las hormonas contrarreguladoras (catecolaminas —epinefrina y norepinefrina—, glucagon y cortisol), las cuales se encuentran relativamente disminuidas en pacientes hipometabólicos e incrementadas en los hipermetabólicos. Aunque los niveles de insulina están elevados en los sujetos con estrés, la resistencia a la insulina en los tejidos blanco impide la expresión de su propiedad anabólica.

El gasto metabólico en reposo en la inanición o la semlinanición disminuye entre 10 y 30% frente al basal como respuesta adaptativa a la restricción de energía; asimismo, ocurre lenta pérdida de peso. Por lo contrario, en presencia de estrés fisiológico la tasa metabólica se eleva en proporción a la gravedad de la lesión. Por ejemplo, el incremento puede alcanzar hasta 10% después de una intervención quirúrgica de elección; 20 a 30% luego de fracturas óseas; 30 a 60% en infecciones graves, como peritonitis o septicemia por gramnegativos, y tanto como 110% después de quemadura mayor. Así, el incremento de la tasa metabólica es una respuesta generalizada y no localizada en un sistema orgánico o sitio de lesión; el aumento concomitante del consumo de oxígeno afecta al lecho esplácnico, al músculo esquelético y al riñón.

Si en los estados descritos la ingesta de calorías no alcanza a la tasa metabólica (requerimientos calóricos) ocurre pérdida de peso (lenta en el hipometabolismo y rápida en el hipermetabolismo). La pérdida mayor de 10% del peso corporal habitual podría tener efectos adversos; sin embargo, las pérdidas mayores en pacientes hipermetabólicos gravemente enfermos se relacionan con deterioro rápido de las funciones corporales.

CATABOLISMO PROTEINICO

El objetivo principal de la degradación de proteínas es la producción de glucosa endógena

La velocidad de degradación endógena de proteínas para alcanzar las necesidades energéticas en la inanición por lo general es insuficiente. Después de 10 días de ayuno total, las pérdidas de proteínas en individuos sin estrés alcanzan sólo 12 a 18 g/día (unas 2 onzas [56.7 g] de tejido muscular o 2 a 3 g de nitrógeno). Por lo contrario, la degradación de proteínas en la lesión y en la sepsis se acelera en proporción al grado de estrés: 30 a 60 g/día después de cirugía electiva; 60 a 90 g/día con infección; 100 a 130 g/día con sepsis grave o traumatismo esquelético, y más de 175 g/día con quemadura mayor o lesión de cráneo.

La provisión de aminoácidos glucogénicos es el principal objetivo de la degradación de proteínas en la inanición

El principal objetivo de la degradación de proteínas en la inanición es proveer de aminoácidos glucogénicos (en especial alanina y glutamina), que sirven como sustratos en la producción endógena de glucosa (gluconeogénesis) por el hígado. En el estado de ayuno hipometabólico, la degradación de proteínas para la gluconeogénesis se encuentra minimizada, sobre todo como resultado de la preferencia de cetonas como sustrato por ciertos tejidos. En el estado de estrés hipermetabólico, la gluconeogénesis aumenta de manera espectacular en proporción al grado de lesión para incrementar el aporte de glucosa como principal combustible de reparación. La glucosa es el único combustible que pueden utilizar el tejido hipóxico (glucólisis anaeróbica), los fagocitos, los leucocitos y los fibroblastos jóvenes. La administración intravenosa de glucosa como única fuente de energía es insuficiente para revertir el balance calórico negativo y suprimir la alta tasa de gluconeogénesis en el paciente hipermetabólico, por lo que es necesario el aporte adecuado de proteínas para reemplazar los aminoácidos utilizados en esta respuesta metabólica.

En resumen, estos dos estados fisiológicos constituyen respuestas muy diferentes a la inanición. Los pacientes hipometabólicos conservan la masa corporal por reducción de su tasa metabólica, y usan más grasa que glucosa como principal combustible en la adaptación a la inanición. Los sujetos hipermetabólicos también usan la grasa como principal combustible, pero degradan las proteínas corporales almacenadas para producir glucosa, lo que pone en peligro funciones corporales vitales de manera mucho más rápida y grave.

MICRONUTRIENTES

La desnutrición caloricoproteínica no es el único tipo de desnutrición que se observa en pacientes hospitalizados. La misma enfermedad y la reducción en la ingesta de nutrien-

tes que conducen a la desnutrición caloricoproteínica pueden producir deficiencias de vitaminas y minerales. Son frecuentes los pequeños depósitos corporales de algunos nutrientes, como vitaminas solubles en agua o los que se pierden a través de secreciones externas (como el zinc en la diarrea, en fístulas o exudados en sujetos con quemaduras). Si los niveles de estos nutrientes se midieran de manera sistemática, sus deficiencias podrían diagnosticarse con mayor frecuencia. Las deficiencias de vitamina C, ácido fólico y zinc no son raras en pacientes hospitalizados; por otro lado, se encuentran con frecuencia sorprendente en individuos con padecimientos crónicos o en alcohólicos hospitalizados por enfermedades agudas.

El diagnóstico puede confirmarse mediante determinación de cifras de vitamina C en plasma. En pacientes con síndrome de malabsorción también son comunes los valores bajos de zinc en sangre. Los sujetos con deficiencia de zinc a menudo muestran cicatrización deficiente de las heridas, formación de úlceras por decúbito y alteración inmunitaria. La deficiencia de tiamina es frecuente en el alcoholismo.

Los pacientes con cifras bajas de vitamina C en plasma por lo común responden a las dosis que contienen las preparaciones de multivitamínicos, pero a los sujetos con déficit importante hay que administrarles 250 a 2 000 mg/día. Muchas preparaciones de multivitamínicos carecen de ácido fólico, y quizá la disminución de los niveles de folato observada en pacientes hospitalizados, en ausencia de su aporte requiera dos o más semanas para manifestarse.

El déficit de zinc es consecuencia de pérdidas externas, y los pacientes con esta alteración a veces requieren aporte de sulfato de zinc en dosis de 220 mg una a tres veces al día. Por estas razones es deseable valorar en laboratorio el estado de los micronutrientes en pacientes de alto riesgo.

El desarrollo de hipofosfatemia en sujetos hospitalizados tiene frecuencia alarmante, por lo general como resultado de una rápida eliminación de fosfato intracelular en sujetos caquéticos o alcohólicos que reciben glucosa intravenosa o ingieren antiácidos. Los efectos adversos son numerosos, y algunos (como la falla cardiopulmonar) pueden poner en peligro la vida del paciente.

La desnutrición caloricoproteínica no es el único tipo de desnutrición que se observa en pacientes hospitalizados, la cual también puede producir deficiencias de vitaminas y minerales

La hipofosfatemia en pacientes hospitalizados tiene frecuencia alarmante y suele ser resultado de eliminación rápida de fosfato intracelular

OBJETIVOS DEL APOYO NUTRICIONAL

Actualmente, el apoyo nutricional a pacientes hospitalizados con desnutrición se concibe como un esfuerzo de equipo interdisciplinario (enfermera, dietista, nutricionista y médicos) dirigido a detectar pacientes en riesgo o desnutridos y brindarles apoyo especializado. Los objetivos generales del apoyo nutricional están dirigidos a:

1. Identificar pacientes con deterioro nutricional.
2. Realizar una valoración que sirva de guía para la terapéutica nutricional.
3. Proporcionar apoyo nutricional seguro y efectivo.

Para mejorar la atención de los pacientes hospitalizados con desnutrición mediante reconocimiento, diagnóstico y Tratamiento oportunos es necesario, en primer término, educar a los clínicos encargados con actividades didácticas (lecturas, conferencias, simposios, etc.); y en segundo lugar, establecer líneas de comunicación con el resto del personal hospitalario para elevar la calidad de la atención y disminuir las complicaciones relacionadas con la desnutrición y las técnicas de apoyo nutricional artificial, las estancias hospitalarias prolongadas y las tasas de morbilidad.

CONCLUSIONES

Se acepta ampliamente que la nutrición adecuada tiene una función importante en el mantenimiento óptimo de la salud. La desnutrición en el paciente adulto hospitalizado se debe a múltiples causas y manifestaciones, y su progreso conduce a condiciones adversas que afectan la salud y la calidad de vida. La desnutrición que se desarrolla en forma rápida en presencia de estrés agudo o lesión, sin una ingesta de nutrientes adecuada, puede vincularse con alteraciones en los tejidos y disfunción orgánica. La desnutrición caloricoproteínica es la más frecuente en sujetos hospitalizados; se caracteriza

Es importante enfocar los esfuerzos a prevenir el desarrollo de desnutrición en el paciente hospitalizado

por depleción de los depósitos de energía de los tejidos y pérdida de la proteína corporal total. Muchos pacientes hospitalizados son hipermetabólicos, y la depleción de los depósitos de nutrientes ocurre con mayor rapidez en los casos de ayuno total. El periodo máximo de ayuno aceptado por la mayoría de los investigadores para el individuo hospitalizado sano es de siete días; sin embargo, en el sujeto previamente desnutrido, la terapéutica nutricional debe iniciar lo más pronto posible para disminuir las complicaciones relacionadas con su estado nutricional.

Los esfuerzos deben enfocarse a prevenir el desarrollo de desnutrición en el paciente hospitalizado o su Tratamiento. La decisión de iniciar el apoyo nutricional especializado debe basarse en la detección de pacientes que no ingieren en forma adecuada sus alimentos por vía oral, o que sufren las consecuencias de la desnutrición. El apoyo nutricional debe administrarse de manera sistemática al paciente desnutrido o con riesgo de presentar desnutrición; la vía de elección es la gastrointestinal, seguida por la administración parenteral (fig. 49-2). Se debe realimentar en forma gradual a los pacientes

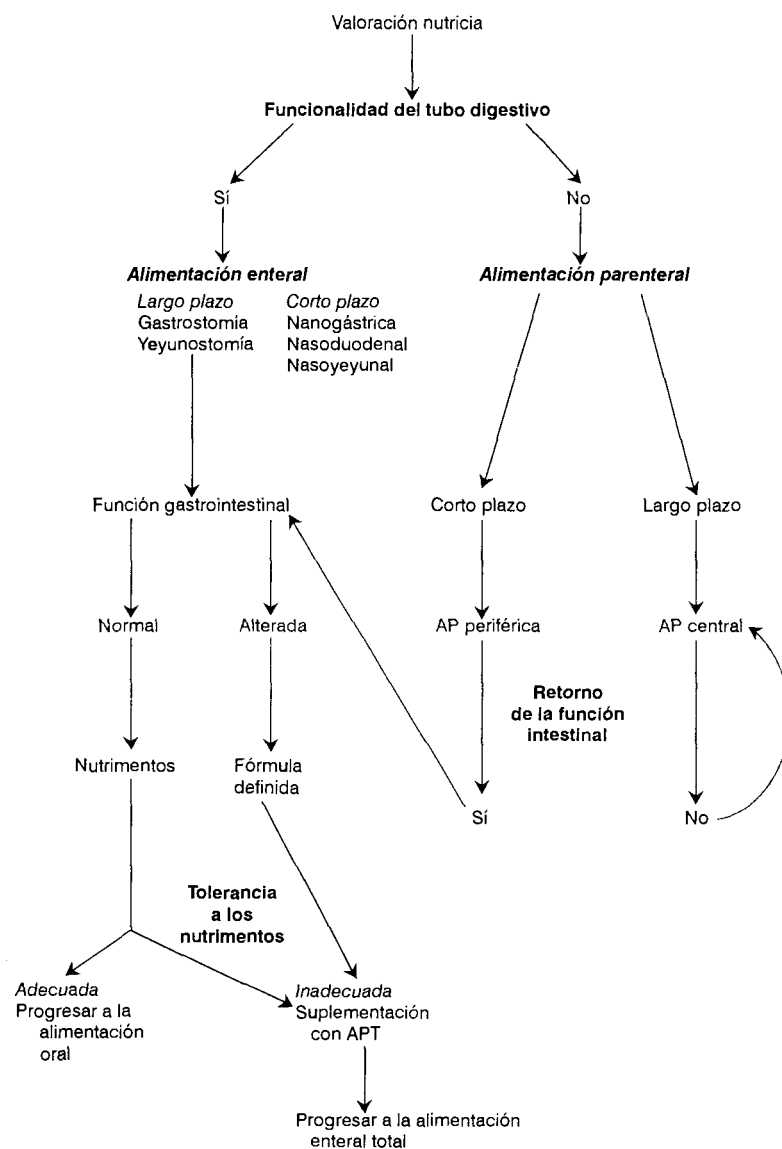


Fig. 49-2. Guía para la administración de apoyo nutricional especializado en el paciente adulto hospitalizado. APT: alimentación parenteral total; AP: alimentación parenteral.

con desnutrición grave para evitar complicaciones cardiovasculares, pulmonares y metabólicas.

La sobrealimentación o la ganancia excesiva de peso pueden relacionarse con complicaciones clínicas que se pueden evitar. La nutrición parenteral debe usarse sólo cuando las técnicas de alimentación enteral han fallado para cubrir parcial o totalmente los requerimientos de nutrimentos del paciente, o en condiciones específicas en que el apoyo nutricional enteral está contraindicado.

Si las técnicas de alimentación enteral han fallado, entonces se utiliza la nutrición parenteral para cubrir parcial o totalmente los requerimientos de nutrimentos

LECTURAS RECOMENDADAS

- ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 1993; 17(4): 1.
- Baker JP. Nutritional assessment: a comparison of clinical judgment and objective measurements. N Engl J Med 1982; 306(16): 969.
- Bristian BR, Blackburn GL. Therapeutic index of nutritional depletion in hospitalized patients. Surg Gynecol Obstet 1975; 141: 512.
- Cederholm T. Outcome of protein-energy malnutrition in elderly medical patients. Am J Med 1994; 98: 67.
- Collins JP. Assessment of protein nutrition in surgical patients; the value of anthropometrics. Am J Clin Nutr 1979; 32: 1527.
- Harvey KB. Biological measures for the formulation of a hospital prognostic index. Am J Clin Nutr 1981; 34: 2013.
- Olson JA. Nutrition monitoring and nutrition status assessment: An overview. J Nutr 1990; 12(11): 1431.

50 ■ Apoyo nutricional especializado

*Alfonso Fajardo Rodríguez
Gabriel González Avila*

INTRODUCCIÓN

Las indicaciones para suministrar nutrimentos químicamente definidos por vía enteral o endovenosa aún no se han determinado ni se ha demostrado la eficiencia del apoyo nutricional especializado en muchas circunstancias. Sin embargo, el apoyo nutricional especializado se utiliza ampliamente por varias razones: a) la desnutrición es un problema muy común en los pacientes hospitalizados y se relaciona con incremento de morbilidad; b) es lógico considerar que un paciente bien nutrido responderá mejor al Tratamiento que un sujeto desnutrido, y c) el apoyo nutricional especializado puede administrarse con seguridad a la mayoría de los pacientes, y los estudios clínicos indican que es benéfico en pacientes seleccionados.

Casi todos los pacientes pueden ser alimentados por vía enteral o intravenosa gracias al desarrollo de dos importantes técnicas: la infusión de soluciones nutricionales hipertónicas a través de un catéter central, y la administración intraluminal de fórmulas enterales específicas mediante una sonda. Tanto la vía enteral como la intravenosa tienen la capacidad de suministrar nutrimentos esenciales, y muchos pacientes que no pueden comer se integran a la vida productiva en tanto son alimentados por una o ambas vías. Aunque la justificación para proporcionar apoyo nutricional especializado ha sido la prevención o reversión del desgaste de los tejidos del huésped, la principal razón para su uso debe ser la mejoría de los resultados clínicos.

Puede brindarse apoyo nutricional especializado a la mayoría de los pacientes, y se ha comprobado que es benéfico en pacientes seleccionados

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE DESNUTRIDO

El apoyo nutricional especializado con frecuencia se usa como Tratamiento de corto plazo para pacientes que sufren desnutrición calórico-proteínica, un estado de subnutrición o

inanición, lo cual da por resultado reducción de la masa celular corporal. La desnutrición es un fenómeno común en los pacientes hospitalizados, y aunque su gravedad a menudo refleja lo notable del estado subyacente o los efectos tóxicos de ciertos Tratamientos, no se ha podido establecer su relación causal definitiva con un resultado final adverso.

La identificación de la desnutrición calorico-proteínica se fundamenta en medidas objetivas, como peso, concentración sérica de proteínas producidas por el hígado, determinaciones antropométricas, medición de la fuerza muscular, anergia, función inmunológica, índice de masa corporal y diversos índices de evaluación y riesgo nutricional. No hay una medición única suficientemente sensible y específica para identificar la desnutrición. Por ejemplo, aunque se ha utilizado albúmina para predecir el riesgo de complicaciones hospitalarias relacionadas con la desnutrición, y una concentración baja puede predecir la muerte o días de estancia hospitalaria, la hipoalbuminemia no es específica de un estado nutricional deficiente. Se ha establecido que la valoración clínica (el interrogatorio y el examen físico) es un medio objetivo y eficaz para la apreciación del estado nutricional; la forma más simple para detectar pacientes con desnutrición es preguntando sobre la existencia de pérdida de peso no intencional.

La magnitud del estrés metabólico también aumenta el riesgo de desnutrición. Por ejemplo, el incremento de la tasa metabólica basal que ocurre durante una cirugía electiva no complicada, y poco después de ésta, es de 10%, de manera que es suficiente proporcionar soluciones de dextrosa (alrededor de 500 cal) en el periodo posoperatorio, pero el apoyo nutricional especializado no mejorará los resultados clínicos finales. Por otra parte, los pacientes lesionados de gravedad sufren marcado hipermetabolismo y el Tratamiento nutricional temprano agresivo puede ser benéfico. De esta forma, los factores que determinan el riesgo de desnutrición son múltiples y se interrelacionan; incluyen el estado nutricional previo del paciente, el proceso de la enfermedad en sí mismo, y la magnitud y duración del estrés metabólico.

Otra razón por la que es difícil evaluar la eficacia del apoyo nutricional especializado es la escasez de estudios clínicos con apropiado diseño metodológico. Muchos de éstos han tenido un proyecto experimental inapropiado, grupos de estudio heterogéneos, tamaños de muestra insuficientes o parámetros de evaluación inconvenientes. En algunos estudios, la eficacia del apoyo nutricional especializado pudo enmascarse por la inclusión de pacientes bien nutridos, que son los que tienen menor probabilidad de beneficiarse con este método. Algunos autores han pregonado erróneamente el uso de apoyo nutricional especializado con base en una mejoría transitoria de mediciones nutricionales, aunque en los resultados clínicos finales no se observe efecto alguno.

INDICACIONES PARA EL APOYO NUTRICIO ESPECIALIZADO

El apoyo nutricional especializado es una innovación tecnológica costosa. Hay datos de que se ha utilizado en exceso, y en muchas ocasiones aplicado de forma inapropiada. Aunque en muchos estudios se ha demostrado mejoría en los índices bioquímicos y metabólicos, pocos han probado beneficios en el desenlace clínico.

La aplicación de apoyo nutricional especializado depende de dos razonamientos: que este procedimiento prevendrá los efectos de la inanición (como la infección o la muerte), y que alterará de manera favorable la historia natural (evolución espontánea) o el Tratamiento de una enfermedad específica. El primero no es discutible, ya que los pacientes que no pueden comer morirán de desnutrición sin apoyo nutricional especializado. En el segundo se asume que al corregirse las deficiencias nutricionales o metabólicas originadas por la enfermedad o sus Tratamientos mejorarán los resultados finales; esto es controvertido, ya que la mejoría de los marcadores nutricionales (como concentración de proteínas séricas, balance nitrogenado y ganancia de peso) por lo general no se acompaña de beneficios clínicos.

El apoyo nutricional especializado está claramente indicado cuando no pueda ingerirse suficiente cantidad de alimentos por tiempo prolongado. Es necesario en pacientes con trastornos gastrointestinales específicos (p. ej., síndrome de intestino corto, obstrucción intestinal crónica), deterioro neurológico permanente o disfunción bucofaringea, así como en los recién nacidos prematuros con el fin de prevenir la muerte por inanición (cuadro 50-1); sin embargo, lo más común es que se requiera por menos de dos sema-

La magnitud del estrés metabólico aumenta el riesgo de desnutrición

El apoyo nutricional especializado se fundamenta en que el procedimiento prevendrá las consecuencias de la inanición y modificará la historia natural del problema base

Cuadro 50-1. Indicaciones para administrar apoyo nutricio especializado

<i>Indicaciones absolutas</i>	<i>Indicaciones relativas</i>
Incapacidad para comer o absorber	Cáncer
Daño neurológico permanente	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Premadurez	Disfunción gastrointestinal
Disfunción bucofaringea	Insuficiencia hepática
Síndrome de intestino corto	Insuficiencia renal
Ayuno por más de 10 días	Pacientes críticamente enfermos (excepto traumatismo)
Traumatismo mayor	
Traumatismo craneoencefálico	
Politraumatismo	
Quemaduras	
Traumatismo penetrante	
Trasplante de médula ósea	

ñas, hasta que la enfermedad o los efectos secundarios de los Tratamientos se resuelvan y se reasuma la alimentación normal. Se ha observado que muchos pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal mayor electiva tienen desenlaces insatisfactorios cuando no pueden comer antes de 10 días. Por tanto, deberá considerarse el apoyo nutricio especializado para todos aquellos sujetos que no puedan comer durante periodos similares. El apoyo nutricio especializado mejora significativamente los resultados en pacientes con desnutrición grave sometidos a cirugía mayor gastrointestinal, en aquellos con traumatismos múltiples y en los sometidos a trasplante de médula ósea que reciben quimioterapia intensiva.

Los resultados de estudios clínicos indican que la nutrición parenteral total perioperatoria en pacientes con desnutrición grave (definidos como aquellos con pérdida ponderal de 10 a 15%, albúmina sérica menor de 2.8 g/100 ml, o valores menores de 85 en el índice de riesgo nutricional) reduce la incidencia de complicaciones posoperatorias. Los pacientes con desnutrición moderada no se benefician de este tipo de terapéutica nutricional; por lo contrario, sufren con mayor frecuencia infecciones graves como neumonía, septicemia o infección de la herida quirúrgica.

El apoyo nutricio especializado deberá reservarse para pacientes con desnutrición grave a los cuales se practicará cirugía mayor gastrointestinal, y deberá administrarse por no menos de 10 días durante la preparación quirúrgica. En el posoperatorio inmediato deberá indicarse apoyo nutricio especializado para enfermos bien nutridos que se hayan sometido a cirugía extensa, y que además se considere que requerirán ayuno durante más de siete o 10 días. Otra indicación absoluta en el posoperatorio es la necesidad de reposo intestinal por complicaciones como fistulas gastrointestinales. La transición a la vía oral deberá iniciarse lo más temprano posible.

El apoyo nutricio especializado en el posoperatorio inmediato está indicado para enfermos bien nutridos sometidos a cirugía extensa y que requerirán ayuno mayor de siete a 10 días

Traumatismo mayor

En pacientes con traumatismo cerrado o penetrante mayor, la nutrición enteral ha demostrado ser mejor que la nutrición parenteral total para reducir complicaciones sépticas, como neumonías o abscesos.

También se ha demostrado que el apoyo nutricio especializado enteral intensivo es de gran utilidad si se aplica en etapa temprana a pacientes con traumatismo craneoencefálico grave. Si dichos pacientes no toleran la vía oral son candidatos a recibir apoyo nutricio especializado endovenoso. Esta terapéutica deberá iniciarse lo más pronto posible (dentro de las primeras 24 horas después del accidente).

El apoyo nutricio especializado enteral intensivo es de gran utilidad en etapa temprana para pacientes con traumatismo craneoencefálico grave

Trasplante de médula ósea

Hay datos del beneficio que proporciona el apoyo nutricio especializado a pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. La nutrición parenteral total en estos sujetos ha

El apoyo nutricio especializado es benéfico en pacientes con trasplante de médula ósea

incrementado el peso, las concentraciones plasmáticas de proteínas y la persistencia y alargamiento del periodo de recaída. En términos generales, la nutrición enteral es bien tolerada, pero la mayoría de los enfermos requieren complementación con infusiones de aminoácidos por vía endovenosa periférica durante una semana en promedio. Aunque los programas basados en nutrición enteral son menos efectivos en el mantenimiento de la masa celular corporal, la tasa de recuperación hematopoyética, la estancia hospitalaria y la supervivencia son básicamente similares entre las dos modalidades de apoyo nutricional especializado. Sin embargo, los costos son 2.3 veces más altos cuando se utiliza nutrición parenteral total, lo que sugiere que la nutrición enteral debe usarse siempre que sea posible.

INDICACIONES RELATIVAS DEL APOYO NUTRICIO ESPECIALIZADO

Hay circunstancias distintas a las anteriores en que la función del apoyo nutricional especializado es menos claro debido a que su capacidad para alterar la historia natural del padecimiento o los efectos de los Tratamientos es debatible. En estas situaciones deberá suministrarse apoyo nutricional especializado para evitar las consecuencias de la inanición. Se ha demostrado que la incapacidad para comer durante más de 10 días afecta de manera adversa el curso de la enfermedad, por lo que se justifica proporcionar apoyo nutricional especializado a todo paciente que no pueda ingerir alimentos durante periodos mayores al anotado.

Quimioterapia y radioterapia

Los estudios sobre apoyo nutricional especializado arrojan resultados cuestionables. Sin embargo, los metaanálisis no demuestran beneficio en términos de supervivencia, tolerancia a los Tratamientos, efectos secundarios de la terapéutica antineoplásica, o reducción o eliminación de la carga tumoral. Por lo contrario, los pacientes que reciben quimioterapia tienen mayor incidencia de complicaciones sépticas.

Los pacientes con cáncer que presenten anorexia grave durante más de 10 días, relacionada con la terapéutica aplicada, deberán recibir apoyo nutricional especializado para mantener un adecuado estado durante el Tratamiento. El apoyo nutricional especializado también está justificado en pacientes desnutridos con cáncer en quienes pueda esperarse una aceptable calidad y expectativa de vida, y en aquellos cuya incapacidad para alimentarse sea el principal impedimento para un funcionamiento normal.

El apoyo nutricional especializado se justifica en pacientes desnutridos con cáncer con expectativa de una aceptable calidad de vida y en aquellos con incapacidad para alimentarse

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

No hay estudios con metodología suficientemente rigurosa para determinar los efectos del apoyo nutricional especializado en la tolerancia al Tratamiento, la calidad de vida, el número de hospitalizaciones o la supervivencia de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana o en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Disfunción del tracto gastrointestinal

La nutrición parenteral total puede inducir la remisión de 60 a 70% de los pacientes con colitis ulcerosa crónica inespecífica o enfermedad de Crohn. En este contexto, las fórmulas enterales pueden ser tan efectivas como los glucocorticoides, pero no se ha evaluado su influencia sobre las recaídas o los resultados finales.

La nutrición parenteral total incrementa la tasa de cierre espontáneo en las fistulas enterocutáneas, pero la mejoría de la supervivencia se debe principalmente al progreso en los cuidados de las fistulas más que a la intervención nutricional. En 40 a 60% de los casos tratados con nutrición parenteral total la fistula cierra en cuatro o cinco semanas.

La nutrición parenteral total administrada durante periodos cortos no altera el curso de la pancreatitis aguda grave, y puede incrementar la sepsis relacionada con catete-

La nutrición parenteral total incrementa la tasa de cierre espontáneo en las fistulas enterocutáneas, pero la mejoría en la supervivencia se debe a los cuidados de las fistulas

rismo, así como el costo de la hospitalización. Sin embargo, aún no está clara la función de esta terapéutica a largo plazo; si se anticipa que el paciente no podrá disponer de alimentación por vía oral durante más de 10 días, deberá iniciarse el apoyo nutricio especializado.

Insuficiencia hepática

No se ha demostrado la eficacia del apoyo nutricio especializado en pacientes con insuficiencia hepática. Los estudios en los que se utilizaron aminoácidos de cadena ramificada sugieren que el apoyo nutricio especializado puede mejorar los parámetros histológicos y bioquímicos, así como la supervivencia del paciente con insuficiencia hepática. Sin embargo, resultados de otras investigaciones y metaanálisis no proporcionan datos de mejoría en la supervivencia de estos sujetos con la administración de apoyo nutricio especializado. En conjunto, estos estudios demuestran que las soluciones enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada corrigen las alteraciones mentales observadas en la encefalopatía hepática.

No se ha demostrado eficacia del apoyo nutricio especializado en pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia renal

Estudios clínicos bien diseñados muestran que se ha incrementado la supervivencia de pacientes con insuficiencia renal aguda tratados con glucosa parenteral y aminoácidos esenciales. Las dietas que contienen aminoácidos de alto valor biológico pueden disminuir la frecuencia de diálisis y mejorar el estado nutricional de sujetos con insuficiencia renal crónica.

ESTRATEGIAS FUTURAS Y CONCLUSIONES

Con frecuencia es difícil atenuar la respuesta catabólica a la enfermedad o lesión aunque se aplique apoyo nutricio especializado apropiado. Para lograr ese objetivo, en la actualidad se están desarrollando diversas estrategias que fomentan la administración de hormona del crecimiento y otros factores para promover el anabolismo, el suministro de aminoácidos condicionalmente dispensables (glutamina) y el uso de fórmulas enriquecidas con arginina, nucleótidos, antioxidantes y ácidos grasos omega-3, nutrimentos que pueden desempeñar una función importante en la modulación de la respuesta inmunitaria, aunque sus beneficios aún sean polémicos.

Al analizar la literatura existente sobre la eficacia del apoyo nutricio especializado se pueden obtener varias conclusiones: *a)* la mayoría de los pacientes no requieren apoyo nutricio especializado y sólo en grupos seleccionados se han obtenido beneficios inobjetable; *b)* en pacientes sometidos a cirugía mayor que se espera inicien su alimentación antes de siete a 10 días pueden administrarse soluciones glucosadas como única fuente de energía; *c)* si se anticipa un ayuno superior a 10 días deberá iniciarse el apoyo nutricio especializado en etapa temprana para prevenir las complicaciones de la desnutrición, y *d)* aunque los pacientes con estrés metabólico muestran baja tolerancia a periodos prolongados de ayuno, aún es debatible el tiempo que debe administrarse apoyo nutricio especializado en la unidad de cuidados intensivos.

La falta de datos de que el apoyo nutricio especializado afecta favorablemente los resultados finales en circunstancias particulares no necesariamente condena su uso. En pacientes seleccionados, como sujetos con cáncer cuya expectativa de vida es muy corta, o aquellos internados en unidad de cuidados intensivos cuyos familiares han decidido prescindir de todo Tratamiento excepto el que pueda mejorar su calidad de vida, no deberá iniciarse el apoyo nutricio especializado; cuando se utilice, siempre se preferirá la vía enteral.

Por último, los profesionales dedicados al apoyo nutricio especializado deberán justificar su función demostrando que proveen una terapéutica que asegura el control de calidad, la eficacia y la seguridad mediante políticas que eviten su uso inapropiado. Al mismo tiempo es muy importante identificar y tratar a los pacientes con desnutrición o riesgo de padecerla.

La falta de datos de que el apoyo nutricio especializado afecte favorablemente los resultados finales en circunstancias particulares no necesariamente condena su uso

Los modestos resultados del apoyo nutricional especializado no han de menoscabar el entusiasmo, ya que hay áreas de investigación que deben observarse activamente. El trabajo en equipo que promueva estudios clínicos cuidadosos podrá identificar a pacientes que quizá se beneficien de la intervención nutricional.

LECTURAS RECOMENDADAS

- ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 1993;17(supl 4):1.
- Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al. Nutrition support in clinical practice: review of the published data and recommendations for future research directions. JPEN 1997;21(3):133.
- Payson-James J, Grimble G, Silk D. Artificial nutrition support in clinical practice. London: Edward Arnold, 1995.
- Rombeau L, Caldwell MD. Clinical nutrition. Parenteral nutrition. 2nd ed. Philadelphia: Saunders. 1993.
- Rombeau L, Rolandelli R. Clinical nutrition. Enteral and tube feeding. 3rd ed. Philadelphia: Saunders. 1997.

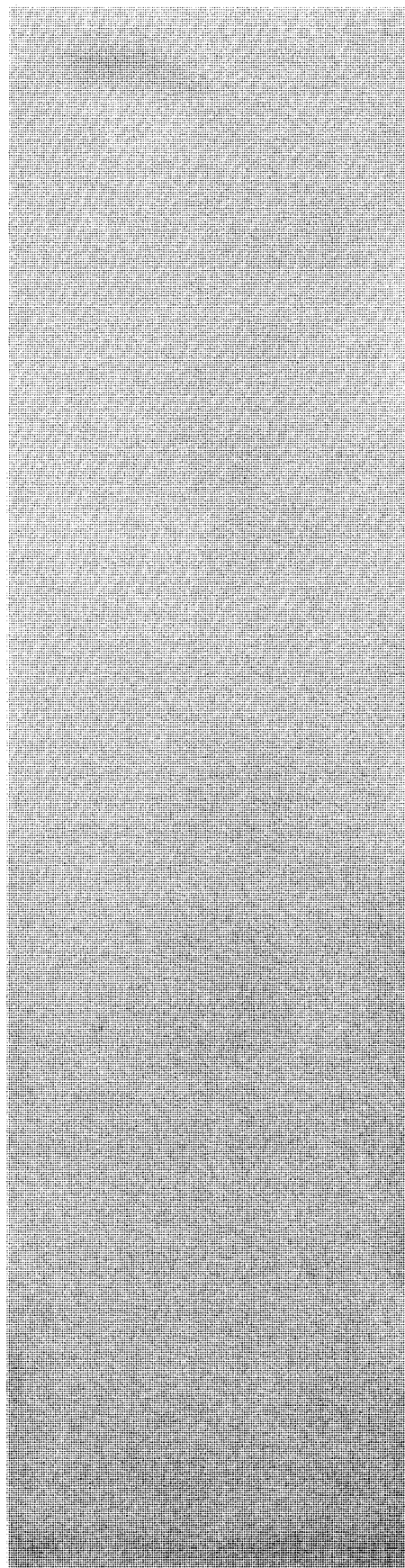
Sección V

Hipertensión arterial

Director de área:
Alberto F. Rubio Guerra



51. CONCEPTO, CLASIFICACIÓN Y DIAGNOSTICO <i>César G. Calvo Vargas</i>	55. HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN POBLACIONES ESPECIALES <i>Germán Vargas Ayala</i> <i>Alberto F. Rubio Guerra</i>
52. FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEmICA <i>Marcos Taché Turquie</i> <i>Jaime Díaz Gozzer</i>	56. PROTECCIÓN AL ÓRGANO BLANCO EN EL PACIENTE HIPERTENSO <i>Leticia Rodríguez López</i> <i>Alberto F. Rubio Guerra</i>
53. HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEmICA SECUNDARIA <i>José Juan Lozano Nuevo</i>	57. TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL <i>Alberto F. Rubio Guerra</i>
54. EVALUACIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE HIPERTENSO <i>Juan Luis Salgado Loza</i>	



51 ■ Concepto, clasificación y diagnóstico

César C. Calvo Vargas

En este capítulo se presentan los conceptos básicos relacionados con la hipertensión arterial y sus complicaciones. Se incluyen algunos datos de la epidemiología de la enfermedad en México. Se revisan los conceptos hemodinámicos elementales, la clasificación inicial del paciente y la manera apropiada de hacer el diagnóstico de la enfermedad en el consultorio. Todo ello servirá de fundamento para los capítulos posteriores, en los que se tratarán las bases del tratamiento y la valoración clínica de las complicaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

Al parecer, la población en México no es muy susceptible al desarrollo de hipertensión arterial; entre los tarahumaras se encontró una baja prevalencia de la enfermedad, y las cifras de presión arterial en niños y adolescentes fueron menores que las informadas en poblaciones similares de otras partes del mundo.

Sin embargo, en el último siglo los mexicanos han sufrido una serie de cambios en su forma de vida que posiblemente hayan incrementado los niveles de presión arterial, de manera que en la actualidad la hipertensión arterial es una de las enfermedades crónicas más importantes en México; su prevalencia en la población adulta, de acuerdo con distintos estudios, oscila entre 12 y 23%. En el cuadro 51-1 se presenta la prevalencia de la enfermedad según el género, el número de sujetos conocidos como hipertensos y de éstos los que se encuentran bajo control, de acuerdo con los datos manifestados en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (el estudio epidemiológico más importante realizado en este país).

La Secretaría de Salud de México reconoce la existencia de casi ocho millones de pacientes con hipertensión arterial. Debido a esta alta prevalencia, dicha enfermedad es una de las principales causas de atención en consulta externa del sistema de salud. En el periodo de 1980 a 1992, la tasa de mortalidad vinculada con este padecimiento se incre-

Las cifras de presión arterial en niños y adolescentes en México son menores que las de la misma población de otros países

La tasa de mortalidad durante 1980 a 1992, vinculada con hipertensión arterial, se incrementó de 4.8 a 8.2 por 100 000 habitantes

Cuadro 51-1. Epidemiología y grado de control de la hipertensión arterial en México

Grupos	ENEC 1993 (%)
Prevalencia general	23.6
Varones	25.1
Mujeres	22.9
Previamente conocidos	41.0
Varones	28.0
Mujeres	49.7
Tratados con medicamentos	21.0
Tratados con cifras bajo control	30.5

ENEC: Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas.

mentó 4.8 a 8.2% por cada 100 mll habitantes, y de casi 22 mll ataques vasculares cerebrales ocurridos en 1992, al menos 42% estuvo relacionado con hipertensión arterial. Dos estimaciones realizadas por la Secretaría de Salud reflejan la magnitud y el impacto de la hipertensión arterial en la sociedad mexicana: la primera establece que en 1990 se perdieron por lo menos 131 313 años potenciales de vida en los sujetos hipertensos, y la segunda determinó que la ocupación hospitalaria anual ocasionada por esa enfermedad o sus complicaciones fue de casi 164 000 días.

CONCEPTO

La hipertensión arterial es un síndrome de etiología múltiple caracterizado por aumento persistente de la resistencia vascular periférica que se traduce en daño vascular generalizado. Desde el punto de vista clínico, este síndrome se define por elevación sostenida de la presión arterial después de varias mediciones de la misma. En el cuadro 51-2 se ofrece la clasificación de las cifras de presión arterial de acuerdo con el sexto informe del Joint National Committtee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, de Estados Unidos (JNC-VI). Como puede observarse, un sujeto es clasificado como hipertenso cuando presenta presión $\geq 140/90$ mmHg, o cuando el aumento sólo comprende presión arterial sistólica o diastólica por arriba de ese nivel.

Un aspecto importante de esta clasificación es que incluye una nueva categoría: la presión arterial normal alta, con valores de 130 a 139 mmHg de presión sistólica y 90 a 99 mmHg de presión diastólica, con el fin de identificar a sujetos que pueden encontrarse en estadios iniciales de la enfermedad, ya que un porcentaje de ellos presentarán con el tiempo cifras más altas de presión arterial.

En un estudio epidemiológico realizado en la ciudad de México, 20% de los adultos de ambos sexos presentaron cifras de presión arterial en la categoría normal alta, las cuales engloban a numerosos sujetos que requerirán modificaciones en su estilo de vida para evitar la progresión de la enfermedad. En la misma encuesta, 72% de los hipertensos fue clasificado en la categoría I de hipertensión arterial.

Los individuos clasificados en la categoría normal alta que padecen diabetes mellitus o daño cardiovascular asociado conforman un grupo con mayor riesgo de presentar complicaciones, por lo que en ellos es necesario iniciar el Tratamiento con medicamentos además de las modificaciones al estilo de vida, como se explicará en otro capítulo de esta sección.

Los individuos con valores en la categoría normal alta que padecen diabetes mellitus o tienen daño cardiovascular conforman un grupo en el cual se deben tomar medidas terapéuticas especiales

CLASIFICACIÓN

En relación con la etiología de la enfermedad, hay dos grupos principales de sujetos con hipertensión arterial. El primero incluye a los pacientes con hipertensión arterial secundaria que presentan una causa bien definida de la enfermedad, los cuales comprenden entre 3 y 5% de la población adulta con hipertensión arterial; en México, las causas más importantes de estos casos son los trastornos renales y la hipertensión renovascular. El segundo grupo corresponde a la hipertensión arterial primaria o esencial, en la que se

Cuadro 51-2. Clasificación de las cifras de presión arterial de acuerdo con el JNC-VI

Categoría	Presión arterial sistólica (mmHg)	Presión arterial diastólica (mmHg)
Óptima	<120	<80
Normal	< 130	<85
Normal alta	130a 139	85 a 89
Estadio I	140a 159	90 a 99
Estadio II	160 a 179	100 a 109
Estadio III	180 a 209	110a 119
Estadio IV	≥ 210	≥ 120

desconoce la etiología; a este grupo pertenece hasta 95% de los adultos con hipertensión.

DIAGNOSTICO

Dificultades del diagnóstico

El primer paso para efectuar un diagnóstico correcto de la hipertensión arterial es la medición adecuada de la presión arterial según criterios bien establecidos. Por otra parte, hay una serie de condiciones que pueden aumentar la presión arterial en forma transitoria, las cuales deben considerarse cuando se quiere diagnosticar la enfermedad; por ejemplo, dolor de cualquier etiología (cefalea migrañosa, cólico ureteral, etc.), ingesta de medicamentos simpaticomiméticos (fenilefrina, cocaína, etc.), epilepsia (período posictal), ansiedad aguda con síndrome de hiperventilación, traumatismo cerebral, hemorragia aguda. Sólo se podrá realizar el diagnóstico definitivo del paciente que presenta incrementos de la presión arterial cuando se pueda medir la presión arterial sin la presencia de estas variables.

El primer paso para un diagnóstico correcto es la medición adecuada de la presión arterial

Hay dos factores que pueden causar aumento de las cifras de presión arterial sin que esto signifique enfermedad hipertensiva: el primero es la variabilidad natural de la presión arterial y el segundo lo que se conoce como "efecto de la bata blanca"; a continuación se describen sus características generales, incluyendo la influencia que pueden tener en el diagnóstico de la enfermedad y la manera de reducirla.

Variabilidad normal de la presión arterial

La presión arterial es un parámetro biológico que prácticamente cambia con cada latido del corazón. En la figura 51-1 se puede observar el registro ambulatorio de la presión

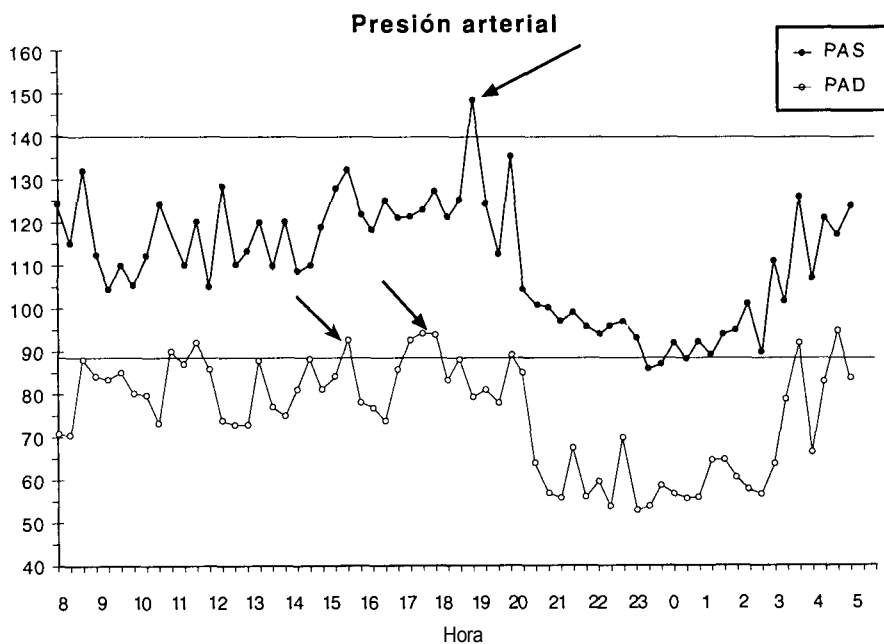


Fig. 51-1. Registro ambulatorio de la presión arterial de 24 horas en un sujeto sano con cifras de 128/78 mmHg determinadas en el consultorio; obsérvese cómo la presión arterial difiere prácticamente en cada medición. Las flechas señalan los momentos en que la misma sobrepasa los límites diagnósticos. Esta variabilidad es normal y debe tomarse en cuenta al momento de hacer el diagnóstico de la enfermedad. (PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.)

arterial durante 24 horas en un sujeto sano (con esa técnica puede medirse en forma automática la presión arterial tres o cuatro veces por hora durante todo el día). Como puede apreciarse, la presión arterial cambia de manera continua; esta variabilidad es normal y se encuentra tanto en normotensos como en hipertensos e incluso parece ser más significativa en sujetos mayores de 55 años de edad. Es evidente que hay ciertas horas del día en que la presión arterial registrada sobrepasa el límite diagnóstico ($\geq 140/90$ mmHg); estos valores reflejan las distintas actividades del sujeto, y una sola medición durante estos momentos críticos podría conducir a diagnosticar erróneamente al paciente como hipertenso.

Efecto de la "bata blanca"

El efecto de la "bata blanca" es el fenómeno provocado por los médicos cuando miden la presión arterial, ya sea en el consultorio o en el hospital. En la figura 51-2 se comparan las mediciones de la presión arterial realizadas por un médico y por una enfermera, en relación con la presión intraarterial. Cuando el médico midió la presión arterial obtuvo cifras sistólicas de 20 a 30 mmHg y diastólicas de 10 a 15 mmHg por encima de los valores intraarteriales.

Se procurará que en el diagnóstico se haya descartado el efecto denominado de la "bata blanca"

Cuando la magnitud del efecto de la "bata blanca" es tal que las cifras de presión arterial sobrepasan el criterio diagnóstico, se presenta lo que se conoce como "hipertensión arterial de la bata blanca". En este caso, una conducta apresurada podría conducir a diagnóstico equivocado de hipertensión. En la misma figura 51-2 puede observarse que el aumento de presión arterial provocada por el médico y la enfermera comienza a descender en sólo cinco minutos, aunque no llega a equipararse con los valores obtenidos mediante la técnica intraarterial.

Cuando la enfermera realiza las mediciones puede seguir ocurriendo el efecto de la "bata blanca", aunque es de menor magnitud que el provocado por el médico. De ahí que las enfermeras puedan ser un medio eficaz para medir la presión arterial, a condición de que reciban capacitación apropiada.

La presencia de "hipertensión arterial de la bata blanca" es bastante común. En los estudios se manifiesta una frecuencia de este fenómeno de 15 a 35 por ciento.

Cómo vencer los obstáculos

Otra forma de evitar la variabilidad en las cifras de presión arterial y el efecto de la "bata blanca" consiste en realizar mediciones repetidas de condiciones controladas con meticulosidad y paciencia

Una forma de reducir la variabilidad de las cifras de presión arterial y la "hipertensión arterial de la bata blanca" consiste en efectuar mediciones repetidas de la presión arterial bajo condiciones controladas. Esto requiere no sólo un buen esfigmomanómetro sino también dosis de paciencia, ya que saber esperar es básico para lograr los objetivos en la fase de sospecha, y esto sólo puede aportarlo el médico que toma las decisiones. La espera valdrá la pena cuando se descarte a pacientes que no padecen la enfermedad y comiencen el Tratamiento los que sí la tienen.

Fase de sospecha

Un paso fundamental es reconocer que una cifra de presión arterial alta no significa que haya hipertensión arterial, y que se requieren tomas repetidas así como el promedio de las mismas para diagnosticar de manera apropiada a los pacientes. A continuación se describe una estrategia denominada fase de sospecha, cuyo propósito es mejorar las posibilidades de diagnóstico de ese padecimiento.

El fundamento general de la fase de sospecha consiste en obtener mediciones repetidas de la presión arterial en varias ocasiones. Durante la primera visita se deben hacer tres mediciones de la presión arterial y promediarlas, elaborar la historia clínica completa y explorar al paciente en busca de daño al órgano blanco. La cifra promedio de presión arterial obtenida en esta primera visita permitirá conocer el estadio en el que se encuentra el paciente (cuadro 51-1), al menos de manera transitoria, para definir la rapidez con que debe efectuarse la valoración.

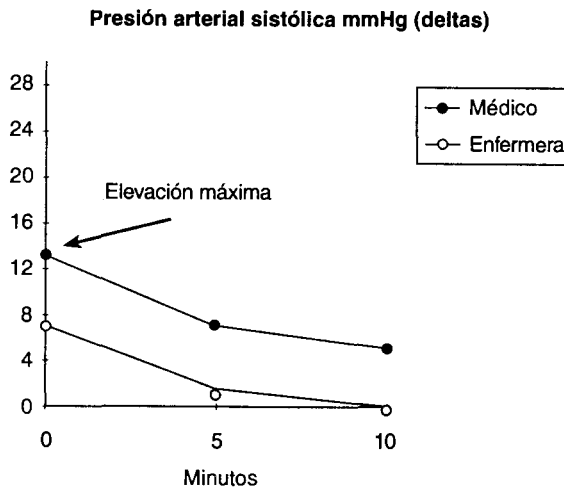
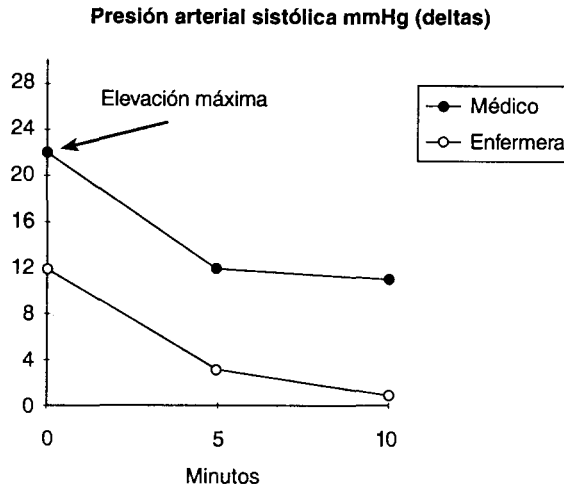


Fig. 51-2. Efecto de la "bata blanca". Cuando el médico mide la presión arterial existe elevación de la misma, en comparación con los valores basales de la presión intraarterial. Cuando la enfermera hace la medición la elevación es menos marcada. (Fuente: Mancía y col.)

Según puede observarse en el cuadro 51-3, si el promedio de presión arterial obtenido durante la primera visita está dentro de la categoría normal alta, se tienen hasta dos meses para efectuar las mediciones subsecuentes. En cambio, si el paciente presenta cifras en el estadio III, se cuenta con dos semanas para completar la fase de sospecha. En cada visita posterior es necesario medir la presión arterial por lo menos en tres ocasiones, con un mínimo de cinco minutos de diferencia entre mediciones; las visitas deben repetirse por lo menos en tres ocasiones, y después hay que obtener los promedios.

Las cifras de presión arterial en la mayoría de los pacientes disminuirán con cada visita; en este caso hay que realizar más mediciones, en particular si los valores corresponden a los estadios I y II de hipertensión. Algunos autores recomiendan hasta seis visitas para diagnosticar de manera apropiada la enfermedad. En los casos que correspondan al estadio IV, la fase de sospecha deberá ser mucho más corta, desde minutos hasta sólo algunos días, según las condiciones vinculadas, como se explicará en el inciso de *Crisis hipertensivas* del capítulo 57; conviene recordar que del total de pacientes hipertensos sólo alrededor de 3% pertenece a este grupo.

Es importante no desesperarse en el transcurso de las visitas. Es muy poco probable que aparezcan complicaciones en pacientes sin evidencia de daño cardiovascular

Para establecer el diagnóstico deben verificarse las cifras elevadas de presión arterial en varias visitas (hasta seis); sólo que las cifras correspondan al estadio IV deberán tomarse medidas terapéuticas de urgencia

Cuadro 51-3. Clasificación de los grados de hipertensión arterial; incluye recomendaciones sobre la rapidez con que debe realizarse la fase de sospecha*

<i>Categoría</i>	<i>Presión arterial sistólica (mmHg)</i>	<i>Presión arterial diastólica (mmHg)</i>	<i>Recomendaciones a seguir</i>
Óptima	< 120	< 80	Medir la presión arterial cada dos años
Normal	< 130	< 85	Medir la presión arterial cada año
Normal alta	130 a 139	85 a 89	Dos meses en fase de sospecha
Estadio I	140 a 159	90 a 99	Dos meses en fase de sospecha
Estadio II	160 a 179	100 a 109	Un mes en fase de sospecha
Estadio III	180 a 209	110 a 119	Dos semanas en fase de sospecha
Estadio IV	≥ 210	≥ 120	Evaluar en horas, según la situación clínica

* De acuerdo con cifras de presión arterial obtenidas en la primera visita. Los estadios finales corresponden a los del JNC-VI, excepto el IV.

asociado, de tal forma que la paciencia es un aliado del médico en tanto realiza las distintas mediciones de la presión arterial. Durante la fase de sospecha es necesario explicar al paciente que las cifras altas de presión arterial no significan necesariamente que padezca enfermedad hipertensiva, y que es indispensable contar con mediciones adicionales y sus promedios para llegar al diagnóstico (si se comprueba, implicará tratamiento durante toda la vida). Esto reduce la ansiedad del paciente y aumenta su cooperación para asistir a las visitas subsecuentes.

En la fase de sospecha se puede iniciar el manejo de los otros factores de riesgo cardiovascular, como tabaquismo, sobrepeso e inactividad física. También se puede instruir al paciente para que disminuya su consumo de sal, alcohol y grasas poliinsaturadas, ya que estas medidas mejoran la salud cardiovascular de cualquier persona adulta. Es importante que el enfermo comprenda el objetivo de esta fase.

En el cuadro 51-4 se presenta el ejemplo de un paciente enviado a consulta el cual completa su fase de sospecha. El tiempo entre las visitas fue de dos a cuatro semanas; las mediciones intermedias fueron realizadas por una enfermera, sin que el médico atendiera al paciente. La disminución progresiva de la presión arterial hizo sospechar efecto de la "bata blanca" y determinó la necesidad de una cuarta visita.

Si el enfermo presenta cifras de presión arterial en el rango de los estadios I y II no se requiere realizar exámenes de laboratorio en la fase de sospecha, a menos que la historia clínica sugiera una enfermedad vinculada, daño cardiovascular agregado o hipertensión arterial secundaria. En esta fase se pueden utilizar dos auxiliares para confirmar el diagnóstico: vigilancia ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas, que es una técnica costosa, y automedición de la presión arterial. El fundamento de ambas técnicas es obtener un número mayor de mediciones de la presión arterial.

Una vez que el paciente completa las visitas de la fase de sospecha se obtiene el promedio de la visita final para clasificarlo según la categoría de hipertensión que le corresponda y efectuar el diagnóstico definitivo. Una vez terminada la fase de sospecha el objetivo es controlar las cifras de presión arterial durante toda la vida del paciente.

Cuadro 51-4. Cifras de presión arterial de un varón de 56 años de edad enviado a la clínica de hipertensión arterial

<i>Mediciones de la presión arterial (mmHg)</i>	<i>fase de sospecha</i>			
	<i>Visita 1</i>	<i>Visita 2</i>	<i>Visita 3</i>	<i>Visita 4</i>
Primera	158/102	152/100	142/92	138/88
Segunda	146/98	148/96	138/88	134/86
Tercera	144/98	142/92	136/84	132/82
Promedios	149/99	147/96	138/88	134/85

Nota: No hubo datos de daño al órgano blanco. Si se hubiesen considerado sólo los valores fie la primera visita, se habría diagnosticado al paciente como hipertenso.

Si el paciente muestra cifras en los estadios I y II no se requiere realizar estudios de laboratorio, excepto si hay daño vascular agregado o si se sospecha hipertensión secundaria

Cuadro 51-5. Estratificación del riesgo cardiovascular según el JNC-VI

<i>Grupo A</i>	
Sin factores de riesgo ni DOB/ECC*	
<i>Grupo B</i>	<i>Grupo C</i>
Por lo menos un factor de riesgo	Incluye DOB/ECC, diabetes, o ambos
No incluye diabetes ni DOB/ECC	Con otros factores de riesgo o sin ellos

* DOB/ECC: daño de órgano blanco/enfermedad clínica cardiovascular en la que se incluyen hipertrofia ventricular izquierda, angina o infarto de miocardio, revascularización coronaria previa, derrame cerebral o ataque de isquemia cerebral transitoria, nefropatía, daño arterial periférico, retinopatía.

Fuente: JNC-VI.

CONCLUSIÓN

La evaluación clínica, los niveles de presión arterial y los datos de laboratorio permiten clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo, lo que facilita las decisiones posteriores sobre el Tratamiento y las metas de control. A continuación se explican las características de cada grupo, y en el cuadro 51-5 se ofrecen los datos en conjunto.

Grupo A de riesgo

No presenta factores de riesgo cardiovascular vinculados ni datos de daño a órgano blanco. A los sujetos de este grupo que presenten niveles de presión arterial normal alta, o en estadio I, se les puede tratar sólo con modificaciones al estilo de vida hasta por 12 meses, con vigilancia de los niveles de presión arterial. Alrededor de 70% de la población adulta con hipertensión se encuentra en este grupo.

A los sujetos clasificados en los estadios II a IV se les deben añadir también los medicamentos necesarios para controlar la presión arterial.

Grupo B de riesgo

No hay datos de daño a órgano blanco ni enfermedad cardiovascular vinculada, aunque ya existen uno o más factores de riesgo cardiovascular (no incluye diabetes mellitus). Si el paciente corresponde al estadio I y no presenta varios factores de riesgo cardiovascular, el Tratamiento se puede iniciar con modificaciones al estilo de vida hasta por seis meses; en caso de varios factores de riesgo se debe iniciar el Tratamiento farmacológico, medida que debe establecerse también en los estadios II a IV.

Grupo C de riesgo

Incluye a los pacientes con riesgo mayor, debido a que ya presentan daño a órgano blanco o enfermedad cardiovascular vinculada. Es importante destacar que la sola presencia de diabetes mellitus coloca a un paciente hipertenso dentro de este grupo. En estos sujetos el Tratamiento farmacológico debe iniciarse con valores más bajos de presión arterial (130-139/85-89 mmHg), sin olvidar que también se deben recomendar las modificaciones al estilo de vida.

A continuación se presenta un ejemplo de clasificación final después de la valoración: un paciente con diabetes mellitus y presión arterial de 142/94 mmHg, más hipertrofia ventricular izquierda, debe clasificarse como estadio I de hipertensión con daño a órgano blanco (hipertrofia ventricular izquierda) y otro factor de riesgo cardiovascular (diabetes), por lo que se incluye en el grupo C de riesgo. Debe iniciarse el Tratamiento farmacológico de inmediato, además de las modificaciones al estilo de vida.

La frecuencia de diabetes mellitus coloca a un paciente en el grupo de riesgo c

LECTURAS RECOMENDADAS

Dirección General de Epidemiología. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. México: Sistema Nacional de Encuestas de Salud, Secretaría de Salud, 1993.

- González C, Stern MP, Arredondo B, Valdez R, Mitchell B, Haffner S. Prevalence and detection of hypertension in México. Arch Med Res 1994;25:347.
- Haffner S, González-Villalpando C, Hazuda HP, Valdez R, Mykkanen L, Stern M. Prevalence of hypertension in México City and San Antonio, Texas. Circulation 1994;90:1542.
- Kaplan NM. Clinical Hypertension. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
- Primer Consenso Nacional de Hipertensión Arterial. Revista Mexicana de Cardiología 1995;6:S31.
- Secretaría de Salud. Guía para la prevención y control de la hipertensión arterial esencial en la atención primaria a la salud. México: Sistema Nacional de Medicina Preventiva, 1997.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health, 1997.

52 ■ Fisiopatología de la hipertensión arterial sistémica

Marcos Taché Turquie
Jaime Díaz Cozzer

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial sistémica esencial es un problema grave de salud pública a nivel mundial. Es la enfermedad crónica más frecuente en México y afecta sobre todo a individuos en etapas productivas. Gracias a la clasificación actual de la hipertensión arterial sistémica su diagnóstico no es difícil; sin embargo, no suele diagnosticarse con oportunidad y cursa asintomática hasta que aparece alguna complicación que repercute en la esperanza y calidad de vida del paciente.

FISIOPATOLOGÍA

Aunque se sigue considerando la hipertensión arterial sistémica como un padecimiento de etiología desconocida, los éxitos obtenidos en investigaciones fisiopatológicas recientes, sobre todo la participación de endotelio vascular, endotelinas, óxido nítrico, resistencia a la insulina, prostaglandinas y bradicininas, entre otros, han permitido identificar y esclarecer algunos de sus mecanismos, que abarcan desde alteraciones genéticas y trastornos bioquímicos complejos hasta el medio que rodea al individuo, los cuales interactúan en su desarrollo y persistencia, por lo que se considera multifactorial (cuadro 52-1).

Cuadro 52-1. Causas y factores de la hipertensión arterial sistémica

<i>Factores relacionados</i>		
Factores genéticos	Factor paratiroideo	Bradicininas
Oxido nítrico	Adrenomedulina	Homeostasis del Na y el Ca
Endotelinas	Renina	Vasopresina
Resistencia a la insulina	Angiotensina	Gen relacionado con la calcitonina
Péptido natriurético auricular		
<i>Causas secundarias</i>		
Enfermedad renal	Obesidad	Fármacos
Ambiente	Endocrinopatías	Estrés
Dieta	Neoplasias	

El concepto clásico de comprender al sistema circulatorio como sistema de resistencias dependiente del gasto cardíaco y resistencias periféricas se está modificando; cada día se acepta más la idea de sistema circulatorio como un estado de vasodilatación constante dependiente del endotelio vascular, y la pérdida de dicha vasodilatación se traduce en hipertensión arterial sistémica.

Oxido nítrico

Hace algunos años se sospechó la existencia de una sustancia capaz de regular el tono de los vasos sanguíneos a la que se denominó factor de relajamiento vascular; posteriormente se le identificó como óxido nítrico (ON), un compuesto derivado de la conversión de L-arginina a citrulina que finalmente se oxida a óxido nítrico y nitrato. El óxido nítrico tiene una vida media de 30 segundos, puede ser inactivado por aniones superóxidos y se fija a proteínas que contienen el grupo Hem (como la oxihemoglobina); actúa como mediador paracrino y autocrino y tiene las siguientes particularidades: no se almacena, no requiere exocitosis para salir de la célula porque no posee receptores específicos, se forma a una velocidad basal y su producción aumenta según los requerimientos.

El óxido nítrico es sintetizado por las sintetasas de óxido nítrico, enzimas que a la vez son activadas por la concentración de Ca^{2+} intracelular, el cual se fija a la calmodulina para formar un complejo esencial para la actividad enzimática, y con ello para la formación ulterior de óxido nítrico. Las sintetasas de óxido nítrico tienen la posibilidad de formar también aniones superóxidos; se dividen en dos categorías: las sintetasas de óxido nítrico constitutivas (que se han encontrado en células endoteliales, neuronas y plaquetas) y las sintetasas de óxido nítrico inducibles (que se han encontrado en miocardiocitos, hepatocitos, neuronas, células de la microglia, neutrófilos, células endoteliales y músculo liso). Las sustancias que activan o inducen la síntesis de las sintetasas de óxido nítrico son endotelinas, interferón gamma, interleucina-1 y FNT-2; por otro lado, glucocorticoides, FNT- β , interleucina-4 e interleucina-10 la inhiben. Las sintetasas de óxido nítrico inducibles tienen una duración aproximada de 20 horas y sintetizan mil veces más que las sintetasas de óxido nítrico constitutivas.

La principal función del óxido nítrico es la regulación del tono vascular, más en las venas que en las arterias; también disminuye la adherencia plaquetaria, la agregación de neutrófilos, la adherencia de células mononucleares al endotelio y la hipertrofia de la íntima; junto con la prostaciclina actúa sinérgicamente para disminuir la agregación plaquetaria. Su acción es sistémica, y se ha observado que a nivel pulmonar ocasiona vasodilatación; sin embargo, su producción disminuye en situaciones de hipoxia, lo que origina mayor hipertensión pulmonar. Aumenta la secreción de glutamato en el cerebro y crea una mejor transmisión sináptica; ayuda a la relajación de los músculos lisos esofágico, duodenal e intestinal, por mencionar algunos mecanismos.

El óxido nítrico desempeña una función importante en la fisiopatología de la hipertensión arterial sistémica a nivel cardiovascular y renal. Su principal acción en los riñones consiste en producir vasodilatación de las arteriolas y regular a las células mesangiales y glomerulares, ya que se produce localmente y origina aumento de la filtración glomerular y de la excreción de Na. Además, el ON es contrarregulador de la angiotensina II, con lo cual contribuye a disminuir la presión arterial sistémica.

El daño endotelial (principal acontecimiento en la etiopatogenia de la aterosclerosis), el incremento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) plasmáticas, la presencia de aniones superóxidos y la hiperglucemia (en conjunto o en forma independiente) originan decremento en la producción de ON. Se ha observado que la disminución de LDL, la administración de antagonistas de aniones superóxidos y una dieta rica en L-arginina (precursor del ON) restauran este mecanismo. Asimismo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) aumentan la producción de ON, ya que disminuyen la degradación de bradicinina, que es un vasodilatador renal.

En conclusión, el ON es un compuesto derivado proteínico cuya principal acción es regular el tono vascular, así como disminuir la hiperplasia de la íntima y la formación de placas ateroscleróticas; los trastornos en su producción (como los explicados anteriormente) predisponen al desarrollo de hipertensión arterial sistémica y a la formación de aterosclerosis.

El óxido nítrico actúa como mediador paracrino y autocrino, no se almacena ni posee receptores específicos, y su producción aumenta según los requerimientos

La principal función del óxido nítrico es la regulación del tono vascular; disminuye la adherencia plaquetaria, la agregación de neutrófilos y la hipertrofia de la íntima

La ingesta de L-arginina reduce el engrasamiento de la íntima en la aterosclerosis y también puede disminuir la presión arterial

Endotelinas

Las endotelinas son péptidos compuestos por 21 aminoácidos; las produce el endotelio vascular y se presentan en tres isoformas: la endotelina-1 (ET-1), la endotelina-2 (ET-2) y la endotelina-3 (ET-3). La ET-1 es producida por células endoteliales y tiene una vida media de cuatro a siete minutos; se genera a partir de la preendotelina-1 y es convertida a su péptido activo por la enzima convertidora de la endotelina. La ET-2 se produce principalmente en riñón e intestino, y en pequeñas cantidades en miocardio, placenta y útero; hasta el momento no se ha reconocido su acción fisiológica. La ET-3 circula en el plasma; se desconocen su función y su fuente.

Las tres endotelinas se fijan a dos tipos de receptores, A y B, que son miembros de la superfamilia de receptores de la proteína G-17 con diferente afinidad. El receptor A tiene 10 veces más afinidad por la ET-1 que por la ET-2; se encuentra de manera abundante en las células lisas vasculares y en los monocitos. La vasoconstricción originada se produce esencialmente por actividad de la fosfolipasa C, que promueve la producción de inositol y diacilglicerol celular; el Ca^{2+} junto con el diacilglicerol estimulan la producción de proteinasa C y promueven la acción mitogénica de la endotelina-1.

Los receptores B se expresan principalmente en las células endoteliales, a las que se fijan la ET-1 y la ET-3 con afinidad similar; a diferencia de los receptores A causan vasodilatación, tal vez por la generación de óxido nítrico.

La ET-1 es estimulada por la angiotensina II, la vasopresina, las lipoproteínas de alta densidad (HDL), la insulina y la trombina, así como por los factores de crecimiento B y fibroblástico; por lo contrario, el NO y la prostaciclina inhiben su producción. La ET-1 provoca vasodilatación de las arteriolas aferentes y eferentes y de las arterias arcuatas, lo que disminuye la filtración glomerular. La principal función de las endotelinas es regular el tono vascular; originan sobre todo vasoconstricción y crecimiento de células endoteliales, de allí su probable función en la etiopatogénesis de la hipertensión arterial sistémica, aunque se ha descubierto que su concentración plasmática en personas hipertensas es normal. Se ha observado que la infusión de BQ-123 (antagonista selectivo de los receptores A) causa vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo en el antebrazo de las personas estudiadas; la ET-1, a su vez, incrementa los niveles plasmáticos de renina, angiotensina, aldosterona y adrenalina, lo que en conjunto origina vasoconstricción y por consiguiente hipertensión arterial.

Se ha observado aumento plasmático de endotelinas sólo en pacientes preeclápticas, en personas con hipertensión de origen renal y en un sujeto con hemangioendelioma cuyas cifras de ET-1 y presión arterial volvieron a la normalidad después de su extirpación.

Hasta el momento no se ha comprobado en forma directa el papel de las endotelinas en la patogenia de la hipertensión arterial esencial; sin embargo, por su potencial y acción sobre los vasos sanguíneos es posible que estas sustancias originen cambios a nivel vascular que predisponen a la hipertensión arterial sistémica.

Resistencia a la insulina

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se derivan en común de obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2. Es indudable que la persona que aumenta de peso en forma progresiva tiene resistencia a la insulina, pero el organismo responde con aumento en la secreción de insulina para alcanzar un estado euglicémico; por consiguiente, se origina mayor hiperinsulinemia y ésta desencadena cambios sistémicos que, como última alteración, producen hipertensión, dislipidemia y aterosclerosis. La hiperinsulinemia secundaria a resistencia a la insulina que acompaña a pacientes hipertensos y obesos declina cuando hay reducción de peso; la relación es tan directa que no se puede relegar su investigación como una de las causas de hipertensión arterial sistémica.

Se ha observado que en pacientes con hipertensión esencial, obesos y no obesos, hay cierta resistencia y tolerancia a la insulina relacionadas de manera directa con el grado de hipertensión. Desde hace mucho tiempo se ha reconocido que los pacientes con hiperinsulinemia y obesidad tienen la capacidad de retener más Na, con el resultan-

Se están investigando antagonistas de los receptores A que serían valiosos para tratar enfermedades cardiovasculares, lo que representaría una terapéutica novedosa y más selectiva

La endotelina-1 aumenta la presión arterial por estimulación de los nervios simpáticos y secreción de vasopresina por el hipotálamo

La resistencia a la insulina se vincula con múltiples patologías, que en conjunto aumentan el riesgo cardiovascular

La obesidad predispone a resistencia a la insulina, retención de Na, aumento de la actividad simpática y finalmente a hipertensión arterial sistémica

te aumento de la presión arterial por su efecto antinatriurético a nivel del túbulo contorneado proximal y del distal.

Un segundo mecanismo por el que la hiperinsulinemia puede originar hipertensión arterial sistémica se relaciona con aumento de la actividad simpática: los niveles de norepinefrina están elevados en los estados hiperinsulinémicos; esto condiciona vasoconstricción, incremento de las resistencias periféricas, disminución de la filtración glomerular, retención de líquidos, aumento del gasto cardíaco e hiperinsulinemia (por su efecto antagónico), lo que genera un círculo vicioso y finalmente hipertensión. Además, se ha descubierto que las bombas de Na-K y Na-H están alteradas, por lo que hay retención intracelular de agua, Na y Ca^{2+} , aumento de la alcalinidad celular y por último arranque del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es el que se ha estudiado con mayor amplitud en la fisiopatología de la hipertensión arterial sistémica, pues cumple una función de gran importancia en la regulación hidroelectrolítica y el calibre de los vasos sanguíneos sistémicos. Hay tres estímulos principales que inician el funcionamiento de este sistema cuyo componente inicial es la renina: el primero es la disminución de NaCl registrada por la mácula densa compuesta por epitelio cilíndrico especializado, la cual se encuentra adyacente a las células yuxtaglomerulares situadas en la pared de esa parte de la rama ascendente gruesa cortical que pasa entre las arteriolas aferente y eferente del glomérulo; el segundo es la disminución del flujo renal a nivel de los vasos preglomerulares, y el tercero, denominado vía del receptor adrenérgico beta, es mediado por la liberación de noradrenalina a partir de terminales nerviosas simpáticas posganglionares.

La activación de los adrenorreceptores (β_1) sobre las células yuxtaglomerulares aumenta la secreción de renina; ésta actúa sobre el angiotensinógeno hepático y produce angiotensina I, que es convertida después a angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la cual produce los efectos últimos de este sistema. La renina, la angiotensina y la ECA se han encontrado en células endoteliales, cerebro, hipófisis, vasos sanguíneos, corazón y suprarrenales, lo que hace suponer que su producción también se realiza localmente, aunque su función esencial no se ha explicado.

Las funciones de este sistema en conjunto consisten en aumentar la presión arterial sistémica para contrarrestar la disminución del flujo sanguíneo renal y del Na plasmático mediante los siguientes mecanismos: constricción de arteriolas precapilares y, en menor grado, de vénulas poscapilares, principalmente a nivel renal y sobre la arteriola eferente, lo que condiciona disminución del filtrado glomerular y retención de Na; incremento de la liberación de noradrenalina en suprarrenales y cerebro, ya que en este último se han encontrado todos los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (este efecto puede estar mediado localmente) que condiciona hipertrofia ventricular y endotelial por migración y proliferación de las células endoteliales y glóbulos rojos, así como liberación de aldosterona que provoca retención de Na, aumento del volumen plasmático y excreción de potasio.

Como puede observarse, las funciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona son múltiples y su participación en la fisiopatología de la hipertensión arterial sistémica aun no se ha aclarado. Podría suponerse que los pacientes con hipertensión esencial o, en su defecto, aquellos con patología renal intrínseca presentan algunos de los mecanismos antes mencionados; sin embargo, en pacientes con renina plasmática baja, los antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina disminuyen la presión arterial.

Es interesante observar que en pacientes hipertensos se ha encontrado hiperactividad cerebral con cifras altas de angiotensina II, lo que condiciona hipertensión sistémica. Además, las infusiones de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina a nivel cerebral han disminuido la presión sistémica en ratas con hipertensión esencial. Su función mitogénica y de hiperplasia endotelial desempeña un papel importante en la etiopatogénesis de la aterosclerosis, lo que coadyuvaría a la presencia de hipertensión. Se han descubierto componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona a nivel endotelial que tal vez actúen de manera local y originen un efecto vasoconstrictor.

La renina es secretada por las células yuxtaglomerulares al activarse los receptores beta

La acción de la renina a nivel local (cerebral y endotelial) desempeña una función importante en el desarrollo de hipertensión arterial sistémica

El péptido natriurético auricular y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina son agentes vinculados con el desarrollo de hipertensión

Además, la angiotensina II disminuye la producción de bradicinina y la liberación de ON, lo cual representa otro factor para el desarrollo de hipertensión. Por último, el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina está bien establecido en el Tratamiento antihipertensivo, lo que condiciona disminución de la presión arterial, retardo y regresión de la hipertrofia originada y mayor circulación de ON en sujetos con renina plasmática baja o alta.

Riñones

La participación de los riñones en la hipertensión está bien establecida, tanto por su capacidad de modificar el volumen circulante (excreción de agua y sodio) y la producción de renina, como por su facultad para sintetizar y liberar sustancias vasoactivas (vasodilatadoras y vasoconstrictoras).

Las prostaglandinas renales, específicamente PG-I₂ y PG-E₂, tienen como función principal modificar la respuesta de la vasculatura local de diversos vasoconstrictores, lo que da como resultado vasodilatación renal, relajación de células mesangiales, modulación de la filtración glomerular y aumento de la excreción de Na y agua, y se piensa que antagonizan los efectos de la angiotensina II; se ha descubierto una sustancia lipídica liberada por la médula renal que da lugar a incremento de la filtración glomerular y la excreción de Na, así como a vasodilatación sistémica; se le conoce como medulolipina y sus principales estímulos son las PG-I₂ y PG-E₂, el ON y la bradicinina.

Por otra parte, se ha demostrado que la medulolipina-1 y la medulolipina-2 (las hormonas vasodilatadoras más importantes del riñón liberadas por la médula renal) se convierten a medulolipina-2 a nivel hepático como respuesta al estímulo de la bradicinina, el ON, la PG-I₂ y la PG-E₂ en una reacción en la que participa el citocromo P-450 y cuyos resultados son supresión del tono simpático, diuresis, natriuresis y vasodilatación sistémica.

Aunque no se ha explicado totalmente la participación de las medulolipinas en el control de la presión arterial normal y en la hipertensión arterial sistémica, se sabe que algunas cepas de ratas con hipertensión espontánea no las producen o las presentan muy disminuidas, y algunos experimentos en humanos con hipertensión sugieren que el umbral para su liberación está desplazado a cifras de presión muy altas.

Factor hipertensivo paratiroideo

Durante muchos años se pensó que las cifras de hormona paratiroidea estaban aumentadas en la hipertensión esencial. Más tarde se descubrió una sustancia que se denominó factor hipertensivo paratiroideo, cuya función en la fisiopatogenia de la hipertensión arterial sistémica no se conoce con exactitud; sin embargo, sus valores también son altos en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 que además cursan con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, lo que permite suponer que hay relación con esos padecimientos. Se cree que el factor hipertensivo paratiroideo aumenta las concentraciones de Ca intracelular, lo que incrementa las resistencias vasculares; aunque su función no está bien definida, es importante tomarlo en consideración. Habrá que esperar nuevos estudios que aclaren su participación en la hipertensión.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cowley A, Roman R. The role of the kidney in hypertension. *JAMA* 1996;275:1581.
- Oseguera-Moguel J. Epidemiología de la hipertensión arterial en México. En: Rubio A (ed). Hipertensión arterial. Temas de Medicina Interna 1995;3(1);7.
- Rubio A. Concepto y clasificación de la hipertensión arterial esencial. En: Rubio A (ed). Hipertensión arterial. Temas de Medicina Interna 1995;3(1);6.
- Sessa WC. The nitric oxide synthase family of proteins. *Vasc Res* 1994;31:131.
- Stewart DJ. Endothelin in cardiopulmonary disease: factor paracrine vs neurohumoral. *Eur Heart J* 1993;14(supl 1):48.

Las medulolipinas son sustancias vasodilatadoras que se liberan en la médula renal y se metabolizan en el hígado en respuesta al estímulo de diversas sustancias

The Sixth Repon of the Joint National Commlltee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157:2413.

The triais of hypertension prevention. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people whit high-normal blood pressure. Arch Intern Med 1997;157:657.

YoungJB, LandsbergL. Suppression of sympathetic nervous system during fasting. Science 1977; 196:1473.

53 ■ Hipertensión arterial sistémica secundaria

José Juan Lozano Nuevo

La hipertensión arterial secundaria debe su nombre a que hay una causa que induce y condiciona la aparición y persistencia de hipertensión arterial sistémica. Las causas secundarias de hipertensión arterial sistémica son múltiples, todas potencialmente curables.

La oportunidad del diagnóstico y el Tratamiento dirigido a romper la relación de causa-efecto es muy importante, ya que el control de la hipertensión arterial sistémica puede llegar hasta su curación si la repercusión y el tiempo de evolución del padecimiento han dejado daño indeleble, habida cuenta de que se atacó terapéuticamente el agente desencadenante, el cual se tradujo en clínica en hipertensión arterial sistémica.

Las principales patologías que provocan hipertensión arterial sistémica se anotan en los cuadros 53-1 y 53-2, Las diferencias señaladas por diversos autores respecto del porcentaje que aporta cada entidad patológica se deben sobre todo al lugar en que se analizó a los pacientes y los estratos epidemiológicos que se elaboraron para su estudio; por tanto, la hipertensión reno vascular y la hipertensión arterial sistémica secundaria a hipotiroidismo serán más frecuentes si la población estudiada es mayor de 40 años de edad.

El porcentaje de hipertensión arterial sistémica secundaria es influido por la acuciosidad clínica y la profundidad de los exámenes de laboratorio y de gabinete practicados en pacientes con mayor probabilidad de padecer hipertensión secundaria. En condiciones ideales, el clínico puede discernir entre los diagnósticos diferenciales; de otra manera el paciente será catalogado en el grupo de hipertensión esencial y se perderá la oportunidad invaluable de proporcionarle Tratamiento etiológico, así como la posibilidad de que la hipertensión arterial sistémica desaparezca. La precisión diagnóstica es importante, pues si se llega a una terapéutica etiológica mejora sensiblemente el pronóstico, y viceversa.

Por otra parte, debe considerarse que si el paciente ha sufrido hipertensión arterial sistémica durante mucho tiempo ocurrirá deterioro cardíaco, cerebral, renal y de otro tipo, propio de la hipertensión arterial y no de la causa primaria, y que aunque ésta se elimine, no se modificará el pronóstico. Igual que en la mayor parte de las enfermedades, el diagnóstico temprano evitará el deterioro debido a la hipertensión arterial sistémica y permitirá la instalación de un Tratamiento racional dirigido a la causa primaria;

La hipertensión arterial secundaria es sugerida por los siguientes datos: edad menor de 30 años y mayor de 50; hipertensión arterial grave y maligna; ríñones palpables; soplo abdominal; deterioro de la función renal; hipertensión rebelde al Tratamiento; patología endocrinología

Si se diagnostica oportunamente una causa de hipertensión arterial se tiene la opción de curar definitivamente a un enfermo

Cuadro 53-1. Hipertensión arterial sistólica

A. Con gasto cardíaco incrementado

Hipertiroidismo	Fístula arteriovenosa
Persistencia de conducto arterioso	Enfermedad de Paget ósea
Insuficiencia de la válvula aórtica	Beriberi

B. Por aorta rígida

Cuadro 53-2. Hipertensión arterial sistólica y diastólica

<i>A. Renal y renovascular</i>	<i>B. Endocrinología</i>
Riñones poliquísticos	Aldosteronismo primario
Glomerulonefritis	Hiperplasia suprarrenal congénita
Enfermedad renovascular	Feocromocitoma y paraganglioma
Enfermedad autoinmunitaria con lesión renal	Acromegalia
Neoplasias secretoras de renina	Hipotiroidismo
Hidronefrosis	Hiperparatiroidismo
Pielonefritis	Síndrome carcinoide
Nefritis posradiación	Enfermedad facticia
Nefritis intersticial	<i>C. Del embarazo</i>
Síndrome de Liddle	<i>D. Por hipertensión endocraneal</i>
Síndrome de Gordon	<i>E. Policitemia vera</i>
	<i>F. Por quemaduras</i>

de esta forma no sólo se curará la enfermedad de fondo, sino que se evitarán la aterosclerosis, la enfermedad vascular cerebral, la insuficiencia renal crónica y la cardiopatía isquémica que acompañan a la hipertensión arterial.

Desde el punto de vista global, la hipertensión arterial sistémica de tipo secundario tiene baja prevalencia; en el primer nivel de atención médica oscila entre 0.5 y 5%. Cuando se estudia inicialmente a los pacientes debido al proceso secundario (p. ej., la enfermedad de Conn), la frecuencia asciende. Los niños con hipertensión arterial sistémica de reciente instalación tienen 80% de probabilidades de padecer una causa secundaria.

A continuación se analizan las causas más prominentes de hipertensión arterial sistémica secundaria desde el punto de vista clínico y fisiopatológico.

ALDOSTERONISMO PRIMARIO

Comprende 0.1 % de los pacientes clasificados inicialmente con hipertensión esencial, y 2 a 12% de aquellos con hipertensión de causa secundaria.

La hipersecreción por hiperplasia suprarrenal (20 a 30%), la neoplasia de la capa glomerular de las glándulas suprarrenales (70 a 80%) y excepcionalmente la secreción inapropiada (alta) de 18-oxo-18-hidroxycortisol provocan ascenso de la aldosterona (hormona mineralocorticoide por excelencia). Una vez que se cumple esta condición se retienen sodio y agua en exceso; por tanto asciende el volumen circulante y los receptores vasculares se vuelven más sensibles a las endotelinas y la angiotensina II. En ambos casos los efectos vasoconstrictores están plenamente demostrados.

La hipertensión arterial sistémica que presentan estos pacientes por lo general es moderada, y las complicaciones son de tipo cardiovascular y renal; en ocasiones se identificarán sujetos con formas graves de hipertensión arterial sistémica debidas a la enfermedad de Conn. La evolución clínica es progresiva y consiste en disestesias (calambres), tetania, poliuria, polidipsia, nicturia, cefalea, edema, constipación y taquicardia.

El diagnóstico se establece por determinación de hipopotasemia de 3 mcq/L o menor, alcalosis hipopotasémica, supresión de la actividad de renina plasmática, y aumento de la concentración de aldosterona plasmática y urinaria; la determinación de aldosterona plasmática con carga de sodio da mayor sensibilidad al estudio. Lo anterior se verifica al identificar el tejido suprarrenal hiperplásico o al adenoma mediante tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN). Estos estudios se refuerzan con el uso de selenio-colesterol como medio de contraste.

El diagnóstico diferencial se hace con hipertensión arterial sistémica esencial. En el aldosteronismo secundario aumentan tanto la actividad como las cifras de renina plasmática.

El uso de diuréticos puede interferir con el diagnóstico debido a la eliminación urinaria del potasio motivada por el fármaco, pero en tal caso el Na plasmático por lo general está disminuido.

El diagnóstico debe sospecharse ante hipopotasemia de 3 meq/L o menor en un paciente hipertenso

El uso de diuréticos dificulta el diagnóstico de aldosteronismo

La terapéutica medicamentosa se establece cuando la hipertensión arterial sistémica es provocada por hiperplasia suprarrenal; las medidas comprenden uso de diuréticos, inhibidores de aldosterona, inhibidores de canales lentos del calcio y bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina, así como restricción de sal.

No obstante, la terapéutica farmacológica convencional para la hipertensión arterial sistémica por lo general es infructuosa si la causa es un tumor, ya que el Tratamiento de fondo es la extirpación quirúrgica de la neoplasia suprarrenal; con esta medida los pacientes se vuelven normotensos en 68 a 85% de los casos. El manejo posoperatorio establece el suministro de mineralocorticoides si hay déficit de éstos; una vez que el tejido remanente o la suprarrenal contralateral asumen la función suspendida o disminuida por la hipersecreción del tumor, hay que suspender la terapéutica de corticoides exógenos (desoxicorticosterona o fluorocortisona). Aunque los pacientes persistan con hipertensión arterial sistémica en el periodo posoperatorio, las cifras de presión se controlarán con mayor facilidad que en la etapa preoperatoria.

Aunque en el posoperatorio persista la hipertensión arterial sistémica en pacientes con aldosteronismo, las cifras de presión se controlarán con mayor facilidad que en la etapa preoperatoria.

DESOXICORTICOSTERONA Y CORTICOSTERONA EN EXCESO

La causa suele ser una neoplasia suprarrenal. El diagnóstico se establece por la presencia de hipertensión arterial sistémica, hipopotasemia y edema. La actividad de renina plasmática está disminuida y las concentraciones plasmáticas de aldosterona y cortisol son normales en la presentación independiente.

El Tratamiento se fundamenta en la exéresis tumoral y la terapéutica oncológica. La espironolactona, un inhibidor de la aldosterona, ayuda al control de la hipertensión arterial sistémica.

El exceso de desoxicorticosterona y corticosterona puede acompañar al aldosteronismo primario o bien ser de presentación independiente.

Hipercortisolismo

La etiología puede ser un adenoma hipofisario hiperfuncionante de hormona adrenocorticotropa (ACTH), tumor canceroso o no canceroso de la corteza suprarrenal a partir de la capa fascicular, o secreción ectópica de ACTH de un tumor de origen ectodérmico.

La hipertensión arterial sistémica que ocurre en el hipercortisolismo por lo general es moderada; sin embargo, no hay correlación directa entre las cifras plasmáticas de esteroides y el grado de hipertensión arterial sistémica.

A partir de los 40 años de edad, las personas con hipercortisolismo presentan cifras más altas de presión arterial; el deceso de estos sujetos depende de las complicaciones cardiovasculares de la hipertensión arterial sistémica. A diferencia de la hipertensión arterial sistémica esencial, en que las cifras de presión arterial disminuyen en horas nocturnas, en los pacientes con hipercortisolismo se mantienen altas durante la noche, al parecer por pérdida del ritmo circadiano en la secreción de cortisol.

La fisiopatología más invocada para explicar la hipertensión arterial sistémica del hipercortisolismo es la retención de sodio y agua por aumento de la concentración plasmática de cortisol y eventualmente de aldosterona. Aunque la concentración de renina plasmática por lo general se mantiene normal, su actividad tiende a incrementarse.

En el hipercortisolismo se promueve la síntesis de angiotensina II, y por inhibición de fosfolipasa A-2 y ácido araquidónico disminuye la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras. Además, aumenta la sensibilidad de los receptores adrenérgicos presíes.

El hipercortisolismo es un padecimiento comprendido en la resistencia a la insulina, la cual condiciona hipertensión arterial sistémica.

El diagnóstico se fundamenta en la presencia de hipertensión arterial sistémica y el cuadro clínico característico de la enfermedad (síndrome de Cushing), así como en la detección de concentración plasmática alta de cortisol, pérdida del ritmo circadiano del mismo y prueba de supresión de cortisol con dexametasona en dosis altas y bajas.

La TAC y la RMN ubican la fuente del exceso de cortisol. Sin embargo, ante la presencia de hiperplasia suprarrenal bilateral hay que contemplar la posibilidad de un adenoma hipofisario, que en caso de suprarrenalectomía bilateral ocasionaría síndrome de Nelson. El Tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tumor hipofisario que produce ACTH o la neoplasia suprarrenal. Debe vigilarse de manera especial la

La hipertensión arterial sistémica del hipercortisolismo por lo general es moderada.

El hipercortisolismo se halla comprendido en la resistencia a la insulina, la cual condiciona hipertensión arterial sistémica.

El diagnóstico de la hipertensión arterial sistémica secundaria a hipercortisolismo depende del cuadro clínico característico de la enfermedad (síndrome de Cushing), además de la elevación de cortisol plasmático con pérdida del ritmo circadiano en su producción.

El Tratamiento de la hipertensión arterial sistémica secundaria a hipercortisolismo consiste en extirpación quirúrgica del tumor productor

El diagnóstico suele pasar inadvertido en la niñez, pero se manifiesta en la etapa de madurez sexual

posibilidad de privación esteroidea abrupta. En este caso se requiere terapéutica de sustitución en la etapa transoperatoria inmediata y mediata mientras se recupera el tejido suprarrenal normal que había suprimido la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Se han aplicado como apoyo farmacológico algunas sustancias inhibitoras de la síntesis esteroidea, como el antimicótico ketaconazol. Los bloqueadores beta y la ciproheptadina coadyuvan al control hipertensivo, e incluso recuperan la disminución normal de la presión arterial en horas nocturnas. En caso de cáncer suprarrenal se emplea metotano-amlglutetimida y metirapona.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Hay dos formas de hiperplasia suprarrenal congénita: la deficiencia de alfa-1-hidroxi-lasa-17-20-lasa y la deficiencia de 11-P-hidroxi-lasa. La primera condición se hereda de manera autosómica recesiva, por lo que afecta con mayor frecuencia a sujetos cuyos padres incurran en consanguinidad.

La carencia de 17- α -hidroxilación de pregnenolona y progesterona provoca deficiencia en la formación de hormonas sexuales (estrógenos y testosterona) y se manifiesta como hipogonadismo hipergonadotrópico, ya que no hay producción hipotalámica de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) ni hipofisaria de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). Desde el punto de vista clínico se conjugan hipertensión arterial sistémica, pseudohermafroditismo masculino y amenorrea. El diagnóstico suele pasar inadvertido en la niñez, pero se manifiesta al presentarse la etapa de madurez sexual.

El aumento de 17-desoxiesteroideos, desoxicorticosterona y sus metabolitos 18-hidroxi (18-hidroxi-progesterona) incrementan la presión arterial, producen hipopotasemia y suprimen la secreción de aldosterona y renina plasmática. En los heterocigotos puede detectarse una respuesta ligeramente alta de los 17-desoxiesteroideos al estímulo exógeno de ACTH y aumento proporcional de los metabolitos urinarios de corticosterona.

El Tratamiento consiste en reemplazo hormonal de glucocorticoides y suplementos de hormonas sexuales (estrógenos o andrógenos) de acuerdo con el fenotipo del paciente.

La deficiencia de 11-p-hidroxi-lasa condiciona hipertensión arterial sistémica en 66% de las personas afectadas. El problema bioquímico causa incapacidad para la síntesis de cortisol; en este caso, la hipertensión arterial sistémica se debe a incremento de desoxicorticosterona y metabolitos afines. El hiperandrogenismo en estos sujetos es clínicamente prominente.

El Tratamiento se basa en glucocorticoides, lo cual reduce el exceso de mineralocorticoides y andrógenos de origen suprarrenal. El fármaco que se emplea por lo común es dexametasona. Con la terapéutica por lo general desaparece la hipertensión arterial sistémica, y el potasio sérico retorna a niveles plasmáticos normales; no obstante, si la dosis de dexametasona excede 0.25 mg/día de manera crónica, suele producirse hipercortisolismo iatrogénico.

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

Cuando la neoplasia productora de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina se ubica en la médula suprarrenal recibe el nombre de feocromocitoma; en otro sitio se denomina paraganglioma, aun cuando la estirpe histológica sea la misma, ya que ambos proceden del neuroectodermo. Los paragangliomas por lo general se detectan en los ganglios simpáticos paravertebrales.

Este padecimiento es más frecuente en mujeres en el quinto a sexto decenios de vida. El tumor es bilateral en 5 a 10% de los sujetos. Alrededor de 20% de los pacientes con feocromocitoma tienen neoplasias múltiples, lo que implica un problema terapéutico grave.

Deben buscarse antecedentes de feocromocitoma entre los familiares del paciente, ya que la enfermedad tiene carácter mendeliano autosómico dominante, por lo que la mitad de los hijos del enfermo serán candidatos potenciales a este padecimiento. De los

Un problema terapéutico grave consiste en que 20% de los sujetos con feocromocitoma tienen neoplasias múltiples

El feocromocitoma puede acompañar a otras patologías, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo II

feocromocitomas, 5% se manifiesta como cáncer con metástasis a ganglios linfáticos, hígado y huesos; también pueden acompañar a otras patologías, como la neoplasia endocrina múltiple tipo II.

Las crisis hipertensivas pueden deberse a la presión mecánica sobre el área suprarrenal. Aunque se ha enfatizado que dichas crisis son el signo distintivo del feocromocitoma, la hipertensión arterial sistémica sostenida no excluye el diagnóstico, ya que más de la mitad de los pacientes con feocromocitoma la padecen.

El cuadro clínico típico del feocromocitoma se atribuye a la descarga adrenérgica abrupta, por lo que se presenta taquicardia, cefalea, diaforesis, ansiedad, midriasis y aumento de la glucemia. Los receptores adrenérgicos alfa son estimulados de manera intensa por el incremento de las catecolaminas; el tono vascular aumenta y en consecuencia la presión arterial. A pesar de que la adrenalina vasodilata a nivel del músculo estriado, el incremento del gasto cardíaco provoca hipertensión arterial sistémica; la noradrenalina es un vasoconstrictor por antonomasia, y por ende aumenta las resistencias vasculares periféricas. En el feocromocitoma se pierde el control fisiológico que ejerce la médula suprarrenal a través de la vía neural simpática y la retroalimentación negativa de la hidroxilasa de tirosina.

El tamaño del tumor no siempre tiene correlación directa con la cantidad de catecolaminas liberadas a la circulación. Es factible que la fisiopatología del feocromocitoma tenga otros componentes, por lo que se ha postulado que se sintetiza un neuropéptido vasoconstrictor a través de la potenciación postsináptica de adrenalina.

El incremento del péptido natriurético auricular o auriculina puede interpretarse como una respuesta endocrina cardíaca al exceso de catecolaminas, pero insuficiente para contrarrestar el efecto hipertensor de estas últimas.

El diagnóstico clínico se corrobora mediante cuantificación de metabolitos de las catecolaminas (ácido vanililmandélico y metanefrina). La RMN es útil sobre todo en caso de paragangliomas; para identificar metástasis se puede usar metayodobencilguanidina. El diagnóstico diferencial se hace con otras causas de hipertensión arterial sistémica secundaria, sobre todo con aldosteronismo primario.

El Tratamiento comprende la extirpación del tumor, con especial atención al manejo antes de la intervención quirúrgica, durante ésta y después de la misma por las oscilaciones de las cifras plasmáticas de catecolaminas; de esta manera se evitan tanto las crisis hipertensivas como la hipotensión arterial extrema posterior a la extracción del tumor que produce esas sustancias.

En la etapa preoperatoria (un lapso de dos semanas) se administran 10 a 20 mg de fenoxibenzamina cada 12 horas, y se aumenta la dosis de manera progresiva hasta controlar la hipertensión arterial sistémica. Si sobreviene una crisis hipertensiva se debe emplear fentolamina en dosis de 2.5 a 10 mg cada 5 a 10 min, posterior al bloqueo adrenérgico de tipo alfa, y utilizar propranolol para el bloqueo beta. Una alternativa es utilizar prazosin (antagonista adrenérgico alfa) en dosis de 1.5 a 2.5 mg cada seis horas.

La α -metilparatirosina en dosis de 500 a 1 000 mg/día inhibe la síntesis de catecolaminas; puede emplearse en sujetos con contraindicaciones quirúrgicas, en quienes la operación fue ineficaz, o bien en la fase preoperatoria. El cirujano debe tener la plena seguridad de haber eliminado cualquier remanente tumoral, y de que la fuente excesiva de catecolaminas sea única; si hubiera más de un tumor habría que retirar el tejido cromafín adicional. Alrededor de 5% de los pacientes con feocromocitoma cursan con neoplasia contralateral; por tanto, si no se retiran por completo los tumores persistirá la hipertensión arterial sistémica.

La resonancia magnética nuclear es útil en paragangliomas; para identificar metástasis se puede usar metayodobencilguanidina

En el preoperatorio se administran 10 a 20 mg de fenoxibenzamina cada 12 horas, y se aumenta la dosis de manera progresiva hasta controlar la hipertensión

Los bloqueadores lentos de los canales del calcio ayudan al control de la hipertensión arterial sistémica; en cambio, el bloqueo α y (5 con labetalol puede agravar la enfermedad

ACROMEGALIA

La hipertensión arterial sistémica acompaña a los datos clínicos de acromegalia en 30% de los sujetos con ese padecimiento; destaca su presencia en mujeres acromegálicas, en quienes es más frecuente que en la población general femenina.

Se ha señalado que el exceso de hormona del crecimiento produce retención renal de sodio y expansión volumétrica; a pesar de ello, no todos los acromegálicos cursan con hipertensión arterial sistémica, lo cual denota que la retención de sodio podría no ser el único camino fisiopatológico, y quizá tampoco el más importante.

Los efectos cardiovasculares de la hipertensión influyen de manera significativa en la mortalidad de los acromegálicos

De los acromegálicos, 80% presenta aldosteronismo, aun con supresión de la secreción de renina. Por otra parte, pese a conservar el ritmo circadiano del cortisol, estos pacientes llegan a tener secreción aumentada de cortisol suprarrenal.

El diagnóstico de la acromegalia se establece por el cuadro clínico típico y los niveles altos de hormona del crecimiento.

El Tratamiento básico es la extirpación quirúrgica del adenoma hipofisario productor de hormona del crecimiento. El octreótido, análogo de la LHRH, es una alternativa farmacológica. La espironolactona puede ser una tercera opción terapéutica.

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo, sobre todo el de larga evolución, coexiste con hipertensión arterial sistémica, que es más frecuente en los sujetos hipotiroideos que en la población general.

Se aduce que el descenso del metabolismo basal conduce a hipercolesterolemia, aterosclerosis y endurecimiento arteriolar.

La terapéutica de sustitución para llevar a las personas hipotiroideas a un estado de eutiroidismo disminuye las cifras hipertensivas, y en el mejor de los casos desaparece la hipertensión arterial sistémica.

HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo suele vincularse con hipertensión, sobre todo en pacientes jóvenes, en especial al elevar las cifras de presión sistólica

El excedente de hormonas tiroideas aumenta la sensibilidad y el número de receptores adrenérgicos. La terapéutica antitiroidea adecuada conduce al control de la hipertensión arterial sistémica o a su desaparición.

HIPERPARATIROIDISMO

El hiperparatiroidismo primario se vincula a menudo con hipertensión arterial sistémica, aunque se conserva el patrón circadiano, en el cual las cifras de presión descienden durante las horas nocturnas.

El exceso de parathormona induce regulación a la baja (*down regulation*) del flujo iónico del calcio hacia el interior de las células. La determinación citoplásmica de calcio por fluorometría manifiesta valores altos de este ion, así como aumento de la presión sistólica.

La respuesta presora a la adrenalina y a la angiotensina II se modifica por acción del hiperparatiroidismo, e incluso continúa algún tiempo después de la paratiroidectomía, lo cual sugiere que hay mayor sensibilidad de los receptores para estas dos sustancias.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL ENDOCRINA FACTICIA

En todos los enfermos debe descartarse que las cifras elevadas de presión arterial sean consecuencia de la ingesta de medicamentos

La anamnesis ayuda a identificar a quienes emplean sustancias que pueden causar hipertensión arterial sistémica. En el interrogatorio no sólo deben considerarse los medicamentos prescritos por facultativos, sino también los automedicados o las sustancias no medicamentosas.

La asociación de inhibidores de la MAO con alimentos ricos en tiramina, como quesos, vinos o cerveza, puede confirmar o exacerbar la hipertensión

La hipertensión en un paciente puede obedecer a sustancias exógenas; tal es el caso de los simpaticomiméticos empleados para cohibir la epistaxis o presentes en innumerables medicamentos que se expenden como antigripales. La administración de anticonceptivos hormonales puede condicionar hipertensión arterial sistémica, sobre todo cuando se vincula con hábitos como el tabaquismo y el alcoholismo. La hipertensión arterial sistémica debida a suministro de esteroides por lo general es leve. Si es posible, deben suspenderse los medicamentos causantes de la hipertensión arterial sistémica.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RENOVASCULAR

Desde que Goldblatt realizó experimentos en perros durante el tercer decenio del siglo XX, se demostró que la presión arterial asciende cuando se efectúa clipaje (pinzamiento) en una o ambas arterias renales.

La obstrucción unilateral o bilateral de las arterias renales es motivo indiscutible de hipertensión arterial sistémica. Aunque se trata de una condición rara, es la causa más frecuente de hipertensión arterial sistémica secundaria, y su prevalencia aumenta si se consideran los extremos de la vida de los sujetos hipertensos; se señalan incidencia de 1 a 10% según la población en estudio. Sin embargo, hay ocasiones en que se demuestra estenosis de las arterias renales sin la presencia de hipertensión arterial sistémica, quizá porque los mecanismos reguladores de la presión arterial (como las prostaglandinas) mantienen la homeostasis a pesar de esa situación.

La aterosclerosis es la causa más frecuente de lesión en las arterias renales, y por lo general se acompaña de lesiones similares en otras áreas; el resto de las lesiones que provocan hipertensión renovascular se deben a displasia fibromuscular. La placa aterosclerótica suele identificarse también en la aorta y el nacimiento de la arteria renal; esta lesión tiende a ser progresiva y producir nefropatía isquémica.

Cualquiera que sea la variedad de hipertensión arterial sistémica renovascular, el sistema renina-angiotensina-aldosterona está hiperactivo y contribuye a perpetuar el ciclo de la hipertensión. Por una parte, la angiotensina II es un potente vasoconstrictor sistémico, y por la otra, la aldosterona retiene sodio y agua, aumentando el gasto cardíaco.

Quizá la expansión de volumen no sea la principal causa de hipertensión arterial sistémica renovascular, pues si la oclusión es unilateral el riñón indemne suple las funciones de regulación hídrica eliminando sodio y agua hasta alcanzar el volumen normal.

Si la estenosis es unilateral, el riñón de la arteria afectada tiene menor irrigación; las arteriolas aferente y eferente aumentan su resistencia y la filtración glomerular disminuye. El riñón contralateral con arteria renal sin estenosis aumenta la resistencia de las arteriolas eferentes; de esta forma asciende la presión intraglomerular y sobreviene la hiperfiltración.

La estenosis de las arterias renales no conduce de manera forzosa a isquemia o hipovolemia renal parenquimatosa, pero si ocurre provoca secreción aumentada de renina a través de los sensores yuxtaglomerulares. La renina estimula la secreción de angiotensina I por medio de la descarboxilación del angiotensinógeno y a su vez la angiotensina I sufre la acción descarboxilante de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) para formar angiotensina II; si la secreción de ésta se perpetúa, hay aumento de las resistencias vasculares periféricas. Por otra parte, la angiotensina II ejerce una acción estimulante sobre la formación de fibroblastos y monocitos a nivel vascular.

No hay síntomas o signos específicos de hipertensión arterial renovascular, pero sí datos sugerentes: por lo general el cuadro clínico está dominado por hipertensión arterial sistémica severa y acelerada, retinopatía avanzada, soplo abdominal y retención de azoados.

El Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial sistémica secundaria de tipo renovascular suele dificultar el control de la presión arterial, sobre todo cuando se emplea un inhibidor de la ECA.

La aterosclerosis es la causa más frecuente de lesión en las arterias renales; la displasia fibromuscular puede afectar topográficamente la capa íntima, la capa media y la capa perimedial de la adventicia

Cuando el Tratamiento con inhibidores de la ECA empeora la función renal existe la posibilidad de hipertensión renovascular con lesión bilateral

Anatomía patológica

La estenosis de las arterias renales puede ocurrir por fibrodisplasia o aterosclerosis; en 65% de los casos se debe a esta última, y en 30% la estrechez es bilateral. Las lesiones por aterosclerosis ocurren con mayor frecuencia en el tercio proximal de la arteria renal y suelen ser extensiones de placas aórticas.

Se desconoce la etiopatogenia de la displasia fibromuscular. La afección de la íntima ocurre en menos de 5% de los casos, con mayor frecuencia en niños; se presenta también en mujeres de 30 a 50 años de edad. En menos de 1% de los casos puede haber hiperplasia de la media que progresa con rapidez en la displasia fibromuscular; la población femenina es la más atacada.

La displasia de la media comprende 80 a 85% de todas las displasias y ocurre por lo común en mujeres jóvenes; la displasia fibromuscular afecta con mayor frecuencia a mujeres de edad media, con una relación varón:mujer de 1:4

Diagnóstico

Actividad de renina plasmática

Su aumento es signo de posible hipertensión arterial sistémica renovascular (HAS-RV). El diagnóstico se puede reforzar con la prueba de deambulación: un incremento de 50%

se considerará positivo. Hay diversos factores que influyen en la actividad de renina plasmática, y aun el sujeto normotenso presenta variaciones de la cifras normales. El Tratamiento con inhibidores de la ECA puede incrementar la actividad.

Por otra parte, alrededor de 20% de los pacientes con hipertensión esencial presenta aumento de la actividad de renina plasmática.

Urografía excretora

Los inconvenientes de la urografía excretora son la nefrotoxicidad del medio de contraste y la alergia al mismo; los pacientes con nefrosclerosis o nefropatía diabética son más susceptibles a estos daños

La sensibilidad y la especificidad de la prueba son bajas; sin embargo, la presencia de dos de los siguientes datos es positiva en 65% de los casos: *a)* desigualdad en el tamaño de los riñones; *b)* retardo en la aparición del medio de contraste en las primeras placas del riñón isquémico, y *c)* hiperconcentración del medio de contraste en las últimas placas del riñón afectado.

Arteriografía

Valora el porcentaje de estenosis en las arterias renales. La detección de arterias colaterales sugiere cronicidad de la estenosis.

En la aterosclerosis, la arteriografía suele mostrar una placa aórtica extendida hacia la parte proximal de la arteria renal, con forma concéntrica o excéntrica (como "mordidas"). En la displasia fibromuscular se aprecia una serie de pequeños aneurismas en los dos tercios distales de la arteria renal, que pueden extenderse a sus ramas.

Renograma con estímulo de captopril

Debido a que la angiotensina II tiende a contrarrestar la baja perfusión del riñón con arteriaestenótica, el empleo de un inhibidor de la ECA deteriora la función renal. Si hay un riñón indemne, el renograma con captopril contrarresta la diferencia de captación del medio de contraste y su excreción; sin embargo, la especificidad es baja.

Renograma con isótopos

Se aplican hipurán, ^{131}I y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dietilentriamlnopentaacético para evaluar la filtración glomerular por separado en ambos riñones.

Ultrasonido con aplicación Doppler

Valora la velocidad y cantidad del flujo renal. El diagnóstico diferencial se hace con enfermedad de las arterias renales; con frecuencia están alterados ambos riñones, por lo que es imposible su identificación mediante urografía excretora.

Tratamiento

El Tratamiento farmacológico es preferible en caso de insuficiencia renal crónica, dterosclerosis generalizada,, secuelas importantes de enfermedad vascular cerebral, senilidad, si hay contraindicación para cirugía o ante el fracaso del Tratamiento quirúrgico

El tratamiento farmacológico debe anteceder al quirúrgico. Los inhibidores de la ECA deben usarse con cautela si la hipertensión arterial renovascular es bilateral o si hay un riñón único, ya que la función renal puede deteriorarse sin que se logre el control de la hipertensión arterial sistémica.

No todos los casos de hipertensión arterial sistémica se corrigen con intervención quirúrgica; mediante ésta se pretende restaurar un adecuado aporte en la circulación renal, pero si hay daño vascular renal avanzado o afección vascular aterosclerótica generalizada los resultados son escasos. El tratamiento propuesto es la angioplastia. Cuanto más temprana sea la intervención quirúrgica mejor será el pronóstico. En condiciones apropiadas, el porcentaje de curación es cercano a 90 por ciento.

La angioplastia transluminal percutánea ha rendido buenos resultados

LECTURAS RECOMENDADAS

- Dunstan HP. Renal arterial disease and hypertension. *Med Clin North Am* 1997;81:1199.
- Espinoza J, Cruz A. Hipertensión secundaria. *En*: Rubio A (ed). *Hipertensión arterial*. Temas de Medicina Interna 1995;3(1):33.
- Fommei E, Ghione S, Palla L, et al. Renal scintigraphic captopril test in the diagnosis of renovascular hypertension. *Hypertension* 1987; 10:212.
- Kater CE, Biglieri EG, Shambelam M. Is primary adrenal hyperplasia distinct from idiopathic hyperaldosteronism as a cause of primary aldosteronism? *Clin Res* 1982;30:30A.
- Zimmerman RS. Hormonal and humoral considerations in hypertensive disease. *Med Clin North Am* 1997;81:1213.

54 ■ Evaluación integral del paciente hipertenso

Juan Luis Salgado Loza

La hipertensión arterial es un padecimiento crónico degenerativo con alta incidencia en países industrializados; según estudios realizados en Estados Unidos, su prevalencia en ese país es de 25%, y en México, según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas publicada por la Secretaría de Salud en 1993, es de 24.6 por ciento.

A pesar de los avances logrados hasta ahora en materia de salud, el diagnóstico y por ende el Tratamiento de la hipertensión arterial son aún deficientes, lo que acarrea un alto índice de complicaciones asociadas, situación que puede ser acotada con acciones tan simples como la promoción de la salud y la detección oportuna.

La evaluación del sujeto hipertenso conlleva una serie de procedimientos orientados a ubicar las condiciones que predisponen al padecimiento, y en su caso las patologías asociadas. Los puntos clave de la evaluación son el descubrimiento de las causas secundarias susceptibles de Tratamiento y la determinación de daño a órganos blanco.

La hipertensión es una enfermedad que con facilidad puede pasar inadvertida, ya que la mayoría de los pacientes no presenta síntoma alguno, de manera que en muchos sujetos se descubre en forma fortuita. Cuando hay síntomas presentes pueden deberse a la enfermedad productora (cuando la hipertensión es secundaria), a vasculopatía o al propio aumento de la presión arterial.

El instrumento esencial para la valoración del paciente hipertenso es la historia clínica; si se sospecha algún otro padecimiento son fundamentales también los exámenes paraclínicos. Un requisito del interrogatorio es investigar todos los antecedentes personales que se vinculen con el desarrollo de padecimientos cardiovasculares, así como la presencia de enfermedades degenerativas, endocrinas y renales que puedan predisponer a la hipertensión (entre ellas pielonefritis, traumatismos lumbares, enfermedad de Cushing, feocromocitoma y diabetes). Un antecedente de particular importancia es el aumento transitorio de las cifras de presión, que durante mucho tiempo se consideró normal y ahora se sabe que puede predisponer al desarrollo de hipertensión sostenida. También debe preguntarse sobre el uso de tabaco, la dieta y el consumo de alcohol. Asimismo, la búsqueda de hiperuricemia, dislipidemias, diabetes mellitus y hepatopatía o nefropatía diferente de la inducida por hipertensión contribuye a la elección del Tratamiento adecuado, ya que algunos medicamentos pueden empeorar esas alteraciones.

Los antecedentes heredofamiliares de hipertensión arterial pueden contribuir a la detección de una causa secundaria de hipertensión, ya que en estos pacientes es posible que haya un fondo genético. En ausencia de dichos antecedentes es probable que la causa sea secundaria, sobre todo si el padecimiento inicia en épocas tempranas de la vida.

Ocurre hipertensión en cerca de 24% de la población mexicana y sólo se diagnostica en 44% de los casos

La mayoría de los pacientes hipertensos no presenta síntomas, por lo que el diagnóstico suele ser fortuito

La historia clínica es un instrumento muy útil; si se aplica adecuadamente suele dar información valiosa

La exploración proporciona múltiples signos que orientan al diagnóstico de causas secundarias o complicaciones, a diferencia de los síntomas manifestados por el paciente, que son mínimos e inespecíficos

Los síntomas por lo general son inespecíficos. Entre los más frecuentes se encuentran cefalea occipital, acufenos y fosfenos; en ocasiones se presentan mareo y debilidad. En situaciones de descontrol agudo pueden referirse epistaxis no traumática, hematuria, disnea o angina; esta última puede deberse a la presencia de isquemia cardíaca o a incremento de la demanda de oxígeno vinculada con aumento del trabajo cardíaco y de la presión de la pared. En algunas ocasiones se refieren alteraciones de los latidos del corazón, como palpitaciones o taquicardia.

En cambio, la exploración física puede brindar una amplia gama de signos que orienten el diagnóstico de hipertensión esencial o secundaria. Según el sexto informe del Joint National Committtee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure de Estados Unidos (JNC-VI), se diagnostica hipertensión arterial cuando hay persistencia de cifras de presión por arriba de 139/89 mmHg, obtenidas tras un descanso de al menos cinco minutos y sin haber consumido café o tabaco en los 30 minutos previos. El hallazgo de niveles de presión elevados es fundamental para el pronóstico a largo plazo, pues según las cifras detectadas y probables factores de riesgo cardiovascular es posible implantar acciones terapéuticas específicas, que van desde modificaciones del estilo de vida hasta la administración inmediata de fármacos. Es recomendable evaluar ambos brazos, ya que Singer y Hollander observaron una diferencia mayor de 10 mmHg en 53% de los pacientes que estudiaron, y mayor de 20 mmHg en 19% de los sujetos; incluso demostraron una diferencia mayor entre los brazos en presencia de enfermedad coronaria. En ancianos es muy común observar pseudohipertensión por arteriosclerosis aórtica o de vasos periféricos, que de no valorarse correctamente puede inducir mal manejo medicamentoso y propiciar situaciones de bajo gasto cerebral por pérdida de elasticidad vascular o vasodilatación innecesaria.

Si se observa un orden en la exploración se pueden obtener múltiples signos que orienten hacia la etiología. El primer paso es el *habitus* exterior para buscar cambios en la complexión o la coloración de tegumentos (como sucede en el síndrome de Cushing), la coartación de la aorta o alteraciones renales. El examen del fondo de ojo es imprescindible, ya que es el mejor indicador de la evolución de la hipertensión y su pronóstico; las alteraciones indican el grado de retinopatía, y comprenden estrechamiento arteriovenoso, espasmo focal, hemorragia, exudados y papiledema (cuadro 54-1).

En el cuello se pueden detectar soplos carotídeos, dilataciones venosas o crecimientos tiroideos que orienten hacia la presencia de vasculopatía hipertensiva o hipertiroidismo. En la exploración del área cardíaca se deben detectar alteraciones del ritmo y la frecuencia, impulso apical prominente, existencia de tercero o cuarto ruido, soplos o ruidos anormales que sugieran valvulopatías, disfunción o hipertrofia ventricular izquierda y arritmias. En el área pulmonar puede haber estertores o broncospasmo como resultado de disfunción miocárdica. Debe explorarse el resto del tórax en busca de soplos o vasos palpables que indiquen coartación de la aorta.

En el abdomen es importante investigar la presencia de soplos renales que indiquen estenosis de la arteria renal; la palpación también puede descubrir masas palpables que correspondan a aneurismas aórticos o riñones poliquísticos. En las extremidades debe verificarse la presencia de pulsos radiales y femorales, ya que ante la ausencia o disminución de estos últimos hay posibilidad de coartación de la aorta. En ocasiones es útil medir la presión arterial en los miembros inferiores si se detecta hipertensión antes de los 30 años de edad con el fin de diagnosticar coartación aórtica.

Cuadro 54-1. Cambios en el fondo de ojo (clasificación de Keith-Wagener-Flag)

Crac/o	Estrechamiento				
	AV	Espasmo focal	Hemorragia	Exudados	Papiledema
Normal	3:4	1:1	0	0	0
I	1:2	1:1	0	0	0
II	1:3	2:3	0	0	0
III	1:4	1:3	+	+	0
IV	Cordones finos fibrosos	Obliteración del flujo distal	+	+	+

Cuadro 54-2. Estudios sistemáticos y opcionales para valoración del paciente hipertenso

<i>Pruebas sistemáticas</i>	<i>Pruebas opcionales</i>
Análisis de orina	Depuración de creatinina y proteinuria de 24 horas
Biometría hemática	Acido úrico, calcio sérico, triglicéridos y colesterol LDL
Química sanguínea (Na, K, creatinina, glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol HDL)	Hemoglobina glucosilada
Rayos X de tórax	Hormona estimulante del tiroides o perfil tiroideo
Electrocardiograma de 12 derivaciones	Ecocardiografía cardíaca

Después de establecer alguna alteración o su ausencia, el diagnóstico integral del paciente hipertenso exige una serie de exámenes paraclínicos que completen la evaluación. Dichos análisis sirven para determinar el estado del sujeto en ese momento, para detectar la presencia o ausencia de alguna complicación, descartar causas secundarias de hipertensión y establecer la coexistencia de algún otro factor de riesgo aterogénico.

Las pruebas básicas que deben efectuarse a cualquier hipertenso son las encaminadas a valorar el estado renal y cardíaco, entre las que se encuentran examen general de orina para buscar proteinuria, hematuria y glucosuria, y electrocardiograma en reposo de 12 derivaciones, que puede detectar crecimientos, isquemia o infarto y trastornos del ritmo o la conducción. Dichos estudios deben realizarse de preferencia cuando el enfermo no ha tomado medicamentos o después de tres o cuatro semanas de haberlos suspendido, ya que en ocasiones pueden detectarse cambios relacionados con el Tratamiento más que con la enfermedad (cuadro 54-2).

Cuando la historia clínica arroja datos que sugieren alguna causa secundaria de hipertensión arterial (p. ej., inicio antes de los 25 años, presencia de soplo abdominal, aumento de azoados, hallazgo de masas abdominales, etc.), o cuando no se obtiene control adecuado de la hipertensión a pesar del Tratamiento, lo mismo que si ocurre descontrol repentino de un paciente controlado con anterioridad o hay estadio III de hipertensión de acuerdo con los estándares del JNC-VI o el inicio es súbito, resulta útil efectuar estudios que permitan descartar la presencia de esos padecimientos (cuadro 54-3).

Otros exámenes que podrían resultar útiles en la evaluación del paciente hipertenso son los encaminados a la detección de anomalías vinculadas con el desarrollo de hipertensión esencial, como determinación de renina plasmática (que permite caracterizar a los sujetos con renina baja o alta), de insulina sérica o de resistencia a la insulina mediante clamp insulínico.

En todos los pacientes hipertensos es necesario efectuar estudios adicionales antes de iniciar el Tratamiento para establecer causas secundarias de hipertensión, complicaciones derivadas o la coexistencia de otros factores de riesgo aterogénico

El inicio súbito de la hipertensión (sobre todo en pacientes jóvenes), su control insuficiente a pesar del Tratamiento y el descontrol agudo establecen la necesidad de efectuar estudios adicionales

Cuadro 54-3. Estudios especiales para detectar causas secundarias de hipertensión

Feocromocitoma	Determinación de catecolaminas o sus metabolitos en orina de 24 h o en plasma En ocasiones son útiles las pruebas de estimulación o supresión
Síndrome de Cushing	Determinación de cortisol en orina de 24 h (normal < 2 750 nmol [100 µg]) Prueba de supresión con dexametasona, 1 mg por la noche (normal < 140 nmol/L [5 µg/L])
Hipertensión renovascular	Pielografía intravenosa de secuencia rápida con retraso en la aparición o eliminación del contraste, diferencia en el tamaño renal > 1.5 cm, contorno irregular, muescas en uréter o pelvis renal o menor hiperconcentración en riñón Angiografía de sustracción digital, angiografía renal con medición de renina en vena renal (1.5 de renina, o más, en la vena estenótica)
Hiperaldosteronismo primario	Determinación de la relación entre renina plasmática (baja) y nivel de aldosterona (alta)

Cuadro 54-4. Estratificación del riesgo cardiovascular

Presión sanguínea	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Normal-alta (130-139/85-89)	Sin factores de riesgo, sin cardiopatía,	Al menos un factor de riesgo diferente a diabetes	Con factores de riesgo, con daño a
Estadio 7 (140-159/90-99)	sin daño a órgano blanco	mellitus, sin cardiopatía, sin daño a órgano blanco	órgano blanco, con cardiopatía,
Estadio 2-3 (≥ 160 / ≥ 100)			diabetes o con ambas

La última parte del estudio consiste en estratificación del riesgo cardiovascular, que no está determinado sólo por la presencia de hipertensión sino también por factores de riesgo, como tabaquismo, dislipidemia y diabetes (cuadro 54-4). Esto sirve para agrupar a los pacientes según el tipo de Tratamiento específico, y al mismo tiempo para identificar el riesgo de mortalidad cardiovascular de acuerdo con las condiciones básicas del individuo.

Después del estudio se pueden contestar las siguientes interrogantes, que ayudan a establecer el pronóstico y el Tratamiento ideal del sujeto hipertenso:

1. ¿La hipertensión es esencial o secundaria?
2. Si es esencial, ¿hay alguna relación con los niveles de renina, insulina o resistencia a la insulina?
3. Si es secundaria, ¿fue posible establecer la enfermedad productora?
4. ¿Es posible tratar este padecimiento?
5. ¿Hay complicaciones en órganos blanco?
6. Además de la hipertensión, ¿hay otros factores de riesgo aterogénico?
7. ¿Es posible estratificar el riesgo de enfermedad cardiovascular?

Es fundamental responder a estas preguntas para la evolución futura del enfermo; por ello, igual que en otros padecimientos, una evaluación correcta ayuda a obtener mejor pronóstico, diagnóstico y Tratamiento.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. México: Secretaría de Salud, 1993.
 Kaplan NM. Clinical hypertension. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
 The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health, 1997.
 Singer JA, Hollander JE. Blood pressure: assessment of interarm differences. Arch Intern Med 1996; 156:2005.

55 ■ Hipertensión arterial en poblaciones especiales

Germán Vargas Ayala
 Alberto F. Rubio Guerra

La hipertensión arterial debe ser atendida en forma individualizada, por lo que cada paciente puede considerarse especial; sin embargo, hay circunstancias que requieren ser examinadas por separado. En el cuadro 55-1 se propone una clasificación para facilitar el estudio de estos casos.

Cuadro 55-1. Clasificación de las poblaciones especiales

<i>Edad</i>	<i>Alteración metabólica</i>	<i>Enfermedad renal</i>
Ancianos	Obesidad	Insuficiencia renal crónica
<i>Enfermedad cardiovascular</i>	Diabetes mellitus	<i>Otras</i>
Cardiopatía isquémica	Dislipidemia	Embarazo
Hipertrofia ventricular	Cota	Hipertensión secundaria
Insuficiencia cardíaca	<i>Neumopatía</i>	Climaterio
Insuficiencia vascular periférica	Neumopatía obstructiva crónica	Intervención quirúrgica

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL ANCIANO

La frecuencia de hipertensión arterial en el anciano es variable, pero se calcula que 60% de las personas mayores de 60 años son hipertensas. Esta población puede dividirse en dos subgrupos: sujetos con hipertensión sistólica-diastólica y personas con hipertensión sistólica aislada.

La mayoría de estos pacientes son portadores de hipertensión esencial; sin embargo, la hipertensión diastólica de inicio después de los 60 años sugiere una causa secundaria, como estenosis aterosclerótica de la arteria renal.

Desde el punto de vista hemodinámico ocurren cambios supeditados al engrosamiento de las capas arteriales que dan por resultado disminución de la distensibilidad y aumento de las resistencias periféricas. A lo anterior se suma el descenso de la actividad plasmática de renina, acompañada de disminución del volumen circulante. Además, en estos pacientes suele haber disminución del gasto cardíaco e hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, lo cual debe considerarse al elaborar el Tratamiento, ya que el gasto cardíaco disminuye aún más en el anciano hipertenso.

Tratamiento

Igual que en todos los pacientes, el Tratamiento debe iniciarse con modificaciones al estilo de vida, ya que incluso las reducciones modestas en la ingestión de sodio o el peso se reflejan en disminuciones significativas de la presión arterial.

Al seleccionar un fármaco debe considerarse que los medicamentos que reducen el gasto cardíaco pueden desencadenar insuficiencia cardíaca, por lo que deberá evitarse el uso de bloqueadores beta.

Los diuréticos en dosis bajas han mostrado eficacia, aunque las dosis altas pueden ocasionar mayor contracción del volumen plasmático y trastornos metabólicos del colesterol y la glucosa.

Mediante diversos estudios se han demostrado los beneficios de las dihidropiridinas de vida media larga en el manejo de estos pacientes (como aumento de la sobrevida y disminución de las complicaciones), por lo que son una buena opción para el tratamiento. Debe insistirse en que están contraindicados los fármacos de vida media corta.

Los bloqueadores alfa tienen indicaciones especiales en el paciente hipertenso con hipertrofia de próstata. Los inhibidores de la ECA en dosis bajas han sido eficaces en el control de la presión arterial, aunque no hay estudios a largo plazo que demuestren beneficio adicional. Los bloqueadores de los receptores AT-1 ofrecen ventajas sobre otros fármacos, ya que aumentan la sobrevida del paciente hipertenso anciano con insuficiencia cardíaca.

La hipertensión diastólica después de los 60 años de edad sugiere una causa secundaria

Diversos estudios han demostrado que la nitrendipina y la nifedipina de liberación retardada aumentan la sobrevida y disminuyen las complicaciones en los ancianos

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La coexistencia de ambas patologías representa un alto riesgo de morbimortalidad, ya que incrementa la frecuencia de arritmias y muerte súbita. Los beneficios del tratamiento antihipertensivo están bien establecidos, por lo que debe iniciarse a la brevedad. Los fármacos más estudiados son los bloqueadores beta sin actividad simpática intrínseca, y

En el paciente con isquemia cardíaca y función de bomba conservada deben preferirse los bloqueadores beta sin actividad simpática intrínseca y los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos

han mostrado buenos resultados en el control de ambas patologías, por lo que son de primera elección en estos casos. Si hay alguna contraindicación para su uso pueden emplearse antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, pues son los preferidos en pacientes con infarto no Q, o sea aquellos en quienes el ECG no muestra la onda Q y no se afecta la función cardíaca. Si el paciente presenta datos de falla de bomba, los inhibidores de la enzima convertidora son los indicados, ya que disminuyen la morbimortalidad cardiovascular al mejorar la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Aún no hay experiencia sobre la función de los bloqueadores de receptores AT-1, aunque su uso podría ofrecer ventajas a estos pacientes.

Debe insistirse en el control de los demás factores de riesgo aterogénico, así como en el control estricto de las cifras de presión arterial a valores menores de 140/85 mmHg.

HIPERTROFIA VENTRICULAR

La hipertrofia ventricular izquierda es un factor de riesgo independiente en situaciones cardiovasculares agudas, y su regresión se vincula con disminución de la frecuencia de esas complicaciones.

La valoración de hipertrofia ventricular izquierda en el paciente hipertenso se realiza por electrocardiografía. No se sugiere el ecocardiograma aunque tenga mayor sensibilidad, porque incrementaría de manera considerable el costo del Tratamiento: el electrocardiograma valora también arritmias e isquemia miocárdica, y tanto la reducción de peso como la disminución de la ingesta de sodio, así como la mayor parte de los fármacos antihipertensivos (con excepción de los vasodilatadores directos) reducen la masa ventricular, además de que la reducción electrocardiográfica de la hipertrofia ventricular izquierda disminuye la morbimortalidad cardiovascular.

Los mejores resultados para revertir la hipertrofia ventricular izquierda se han logrado mediante la combinación de un inhibidor de la ECA y un diurético.

INSUFICIENCIA CARDIACA

La hipertensión arterial sistólica complica el cuadro del paciente con insuficiencia cardíaca porque aumenta la poscarga. Al mismo tiempo es una de las principales causas de insuficiencia cardíaca, a menudo por disfunción diastólica.

El Tratamiento de la hipertensión arterial sistólica con modificaciones al estilo de vida suele mejorar la falla de bomba. En cuanto al manejo farmacológico, los inhibidores de la ECA han resultado efectivos para reducir la morbimortalidad, y deben considerarse como la primera elección (en particular cuando el cuadro es consecuencia de infarto del miocardio), ya sea como monoterapia o combinados con un diurético.

En el manejo de pacientes ancianos, el bloqueador AT-1 ha demostrado superioridad respecto del captopril; asimismo, la amlodipina y la felodipina han resultado útiles en el manejo de pacientes hipertensos con angina e insuficiencia cardíaca. Otra opción de reciente aparición para el Tratamiento de estos pacientes es el carvedilol, un bloqueador alfa y beta que debe usarse en dosis pequeñas y bajo estricta vigilancia médica.

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Por lo general es secundaria a aterosclerosis. No se ha demostrado que los antihipertensivos alteren el curso de la enfermedad; sin embargo, los bloqueadores beta podrían agravar la sintomatología por su efecto vasoconstrictor.

ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

En presencia de un episodio agudo de enfermedad vascular cerebral oclusiva debe suspenderse el Tratamiento antihipertensivo (a no ser que las cifras de presión sean muy

No es necesario el ecocardiograma en todos los pacientes hipertensos para evaluar hipertrofia ventricular izquierda, porque el electrocardiograma permite una valoración más panorámica de la situación cardiovascular

Los inhibidores de la ECA son la primera opción en el manejo de pacientes hipertensos con falla de bomba

Los bloqueadores AT-1 ofrecen mayor posibilidad de supervivencia en ancianos con hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca

altas) para después buscar reducción gradual de la presión arterial sin favorecer la hipotensión ortostática.

Los casos de encefalopatía hipertensiva o hemorragia intracraneal deben tratarse como crisis hipertensiva.

Deberá vigilarse a los pacientes con ataque isquémico agudo tratados con fibrinolíticos, sobre todo durante las primeras 24 horas, para mantener los niveles de presión arterial por debajo de 180/105 mmHg mediante fármacos intravenosos.

DIABETES MELLITUS Y OBESIDAD

Este tema es importante por la coexistencia frecuente de ambos padecimientos en un mismo sujeto, y por el nexo fisiopatológico de resistencia a la insulina que los une. Otro factor significativo es que la coincidencia de las tres patologías favorece el desarrollo de aterosclerosis, por lo que el Tratamiento global del paciente debe incluir su control simultáneo.

Varios estudios han demostrado que los inhibidores de la ECA disminuyen la progresión de la nefropatía diabética, por lo que estos fármacos están indicados en el manejo del paciente diabético hipertenso. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos parecen tener el mismo efecto nefroprotector, por lo que son útiles en quienes no toleran los inhibidores de la ECA. Es posible que los bloqueadores de los receptores AT-1 actúen en forma similar, pero se requieren estudios controlados para demostrarlo. También deberá comprobarse que la combinación recién introducida de un inhibidor de la ECA con un antagonista del calcio en dosis fija es mejor que los dos fármacos por separado.

Estudios recientes muestran que el efecto nefroprotector se vincula más con el control de la presión arterial que con el fármaco, y que la nefroprotección no ocurre sin control de las cifras de presión; por ello éstas deben reducirse lo más posible en el paciente diabético hipertenso, sin provocar fenómenos secundarios.

Al elaborar el manejo de estos pacientes, que sufren incremento de la poscarga por la hipertensión arterial, es necesario considerar que la obesidad incrementa la precarga, por lo que debe evitarse el uso de fármacos que comprometan la función de bomba. Debido a que estos sujetos cursan con niveles séricos de endotelina aumentados, parece conveniente iniciar el Tratamiento con dihidropiridinas que bloqueen parcialmente el efecto del mediador. Estudios posteriores deberán aclarar si la combinación en dosis fijas de un antagonista del calcio y un inhibidor de la ECA ofrece ventajas adicionales al paciente diabético obeso hipertenso.

En el paciente con dislipidemia deberán evitarse fármacos que favorezcan esta complicación, como las tiazidas; una buena opción es el uso de bloqueadores α_1 .

Los bloqueadores beta deben usarse con precaución en pacientes diabéticos porque favorecen y enmascaran la hipoglucemia

Los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos pueden comprometer la función de bomba en el paciente hipertenso obeso

GOTA

Aunque rara vez desencadenan ataques de gota, todos los diuréticos producen hiperuricemia, padecimiento que suele acompañar a la hipertensión arterial sistémica; por ello, en el manejo de estos sujetos es mejor usar otro tipo de medicamentos. El losartán, bloqueador de los receptores AT-1, posee efecto uricosúrico, pero se desconocen sus ventajas en estos pacientes.

El uso de tiazidas no es recomendable en pacientes con hiperuricemia

NEUMOPATÍA OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Es común la coexistencia de neumopatía obstructiva crónica con hipertensión arterial; debe advertirse que su manejo puede descompensar la neumopatía, así como el uso de fármacos simpaticomiméticos puede descompensar la hipertensión arterial.

Los bloqueadores beta favorecen la broncoconstricción, por lo que no se recomiendan para este grupo de pacientes. Las dihidropiridinas y los IECA no descompensan a estos sujetos, pero en caso de que la tos inducida por los IECA sea molesta, puede usarse un bloqueador de los receptores AT-1.

Los bloqueadores beta inducen broncospasmo, por lo que no se recomiendan en pacientes con neumopatía obstructiva crónica

HIPERTENSIÓN Y EMBARAZO

En el embarazo están contraindicados los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores AT-1

Los donadores de óxido nítrico parecen ser una opción aceptable en mujeres con preeclampsia

La hipertensión inducida por embarazo es la segunda causa de muerte materna en México. Se trata de un trastorno multisistémico, de etiología parcialmente desconocida, que se abordará de manera amplia en otro capítulo de esta obra; aquí cabe destacar la importancia de la consulta prenatal como medida profiláctica y los buenos resultados obtenidos en el manejo de estas pacientes con donadores de óxido nítrico. En particular se ha utilizado dinitrato de isosorbida en nebulizador para tratar la preeclampsia grave, en una o dos aplicaciones a dosis de 1.25 por aplicación; se han obtenido buenos resultados y el manejo es seguro para la madre y el producto, por lo que en el futuro este grupo de fármacos podría ser de primera elección en el Tratamiento de esta complicación.

HIPERTENSIÓN Y ANTICONCEPTIVOS

El uso de estrógenos en la mujer posmenopáusica favorece el control de las cifras de presión arterial

Los anticonceptivos orales tienden a aumentar las cifras de presión, sobre todo en la mujer obesa, al parecer por una respuesta exagerada a la renina inducida por estrógenos, y los combinados favorecen la resistencia a la insulina. Sin embargo, no están contraindicados cuando hay control adecuado de la presión arterial. Ningún antihipertensivo ofrece ventajas para el manejo de este grupo de población.

Por otra parte, el uso de estrógenos en la mujer posmenopáusica ayuda a controlar las cifras de presión arterial, al parecer porque estimulan la liberación endotelial de óxido nítrico.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Los pacientes con insuficiencia renal crónica deben ser tratados inicialmente con diuréticos de asa

La hipertensión arterial puede ser causa o consecuencia de insuficiencia renal crónica, de tal forma que la coexistencia de ambos padecimientos en el mismo sujeto puede ocasionar tanto deterioro de la función renal como descontrol de la hipertensión: por ello es necesario manejar ambas entidades de manera simultánea.

La hipertensión en el paciente con insuficiencia renal crónica depende del volumen, por lo que el Tratamiento de elección son los diuréticos de asa. Si a pesar de esto las cifras de presión no disminuyen a menos de 130/85, debe añadirse un segundo fármaco, en particular cuando la proteinuria de 24 horas es mayor de 1 g; en este caso es útil cualquier tipo de medicamento, aunque los mejores resultados se obtienen con inhibidores de la ECA (estos fármacos pueden disminuir el filtrado glomerular y aumentar los niveles séricos de creatinina y potasio, por lo que es necesario manejarlos con precaución).

Los bloqueadores de los receptores AT-1 no han inducido hiperpotasemia ni disminución del filtrado glomerular en pacientes hipertensos con insuficiencia renal crónica, por lo que parecen ser una buena opción, aunque se requieren más estudios para establecer su función en el cuidado de estos pacientes.

En casos que sugieren enfermedad renovascular debe evaluarse con cuidado a los pacientes, ya que pueden ser candidatos a Tratamiento quirúrgico.

PACIENTES HIPERTENSOS QUE REQUIEREN INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Cifras de presión arterial menores de 180/110 mmHg no incrementan el riesgo quirúrgico

En ocasiones es necesario intervenir quirúrgicamente a los pacientes hipertensos; en tal circunstancia, valores por debajo de 180/110 mmHg no incrementan el riesgo de la cirugía. Con cifras mayores conviene retrasar la intervención hasta lograr el control. En caso de urgencia, la presión arterial deberá tratarse con fármacos intravenosos antes de iniciar la cirugía.

No se ha demostrado que los antagonistas del calcio aumenten el riesgo de sangrado, por lo que su uso es apropiado en pacientes que requieren cirugía

En sujetos controlados, la administración del medicamento deberá continuarse hasta la intervención quirúrgica y reanudarse tan pronto como sea posible, ya que la suspensión puede ocasionar una descarga adrenal que ponga en riesgo al paciente.

LECTURAS RECOMENDADAS

Lozano J, Márquez J, Rubio A, Moreno F. Resistencia a la insulina, encrucijada deletérea. Rev Med Hosp Gral 1992;55:69.

- Meade TW. Risk and mechanisms of cardiovascular events in users of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1988;71:33.
- Molitch ME. Management of early diabetic nephropathy. *Am J Med* 1997;102:392.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on hypertension in the elderly. *Hypertension* 1994;23:275.
- Rubio AF, Lozano JJ, Vargas G, Rodríguez L, Sánchez AR. Aspectos recientes en la fisiopatología de la hipertensión arterial. *Med Int Mex* 1997;13:294.
- The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413.
- Vargas G, Salmerón I, Sánchez RA, Jiménez L, Rubio AF. Eficacia del isosorbide en aerosol en el manejo de la crisis hipertensiva de la preclampsia severa. *Ginec Obst Mex* 1998;66:316.
- Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure: a clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996;156:1789.
- Weisfeldt M. Aging, changes in the cardiovascular system, and responses to stress. *Am J Hypertens* 1998;11:41S.

56 ■ Protección al órgano blanco en el paciente hipertenso

*Leticia Rodríguez López
Alberto F. Rubio Guerra*

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es un problema de salud pública importante, tanto en México como en otros países, por su alta incidencia y el mayor riesgo de enfermedad vascular cerebral, cardiovascular y renal. La morbilidad y mortalidad del enfermo hipertenso se incrementa por varias razones, que pueden ser secundarias a complicaciones agudas después de una crisis hipertensiva, o crónicas debidas a procesos en que los vasos sanguíneos se someten a presión arterial elevada durante largo tiempo; esto puede ocasionar daño en arterias de gran calibre (macroangiopatía hipertensiva) y favorecer el desarrollo de placas ateromatosas, en particular si coincide con otros factores como obesidad, hipercolesterolemia, diabetes mellitus e hiperinsulinemia. En las arterias pequeñas (microangiopatía hipertensiva) ocurre hipertrofia del músculo liso con reemplazo por tejido fibroso, estrechamiento y rigidez de la pared, arteriosclerosis hialina y necrosis en casos graves.

La hipertensión tiene prevalencia en las naciones industrializadas, y su frecuencia aumenta en forma abrupta con la edad, tanto en varones como en mujeres. En el estudio Bogalusa del corazón, Berenson y colaboradores demostraron cambios anatómicos en los órganos blanco mediante cuantificación de valores de presión sanguínea desde la niñez, lo cual indica el desarrollo temprano de hipertensión. El daño a órgano blanco es resultado de hipertensión mal controlada: 50% de los hipertensos mueren por enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca, 33% de infarto del miocardio y 10 a 15% por insuficiencia renal.

HISTORIA NATURAL (EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA) Y DAÑO A ÓRGANO BLANCO

La hipertensión no tratada incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad por los padecimientos mencionados en el cuadro 56-1. La expectativa de vida promedio de un hombre de raza caucásica en Estados Unidos, con presión sanguínea de 120/80, es de 74 años; pero si las cifras son de 150/100 se reduce a 55 años. Por cada 10 mmHg de incremento de la presión arterial media el riesgo cardiovascular aumenta 30 por ciento.

Por cada 10 mmHg de incremento en la presión arterial media, el riesgo cardiovascular aumenta 30%

Cuadro 56-1. Clasificación del daño a órgano blanco

Macroangiopatía hipertensiva (aterosclerosis)	Microangiopatía hipertensiva
Infarto agudo al miocardio	Hemorragia cerebral
Enfermedad coronaria	Encefalopatía hipertensiva
Muerte súbita	Insuficiencia renal crónica
Infarto cerebral	Hipertrofia ventricular izquierda
Síndromes de claudicación	Insuficiencia cardíaca congestiva
Aneurisma y disección aórtica	Hipertensión maligna acelerada
	Aneurisma y disección aórtica

Enfermedad vascular cerebral

De los diversos factores de riesgo que contribuyen a la presencia de enfermedad vascular cerebral, se ha demostrado que la hipertensión tiene función predominante, ya que induce alteraciones como aterosclerosis hialina, formación de ateromas, lagunas, demencia multiinfarto, encefalopatía hipertensiva, enfermedad de Binswanger y hemorragia intracerebral. En sujetos ancianos normotensos puede haber cambios tempranos en las arterias mayores y arteriolas del cerebro, pero con frecuencia es más grave en los pacientes hipertensos.

El tipo más común de hemorragia intracerebral es el vinculado con hipertensión. En el cerebro, la hemorragia comienza en la región de los ganglios basales o el tálamo; el hematoma puede aumentar con rapidez de tamaño y causar destrucción local grave.

La disminución de la morbilidad por hipertensión arterial requiere acciones sobre los demás factores de riesgo y protección efectiva al órgano blanco; es inquietante que más de 60% de las muertes prematuras secundarias a hipertensión ocurran en sujetos con hipertensión leve. El tratamiento antihipertensivo debe iniciarse con la prevención primaria, que incluye modificaciones al estilo de vida. Los pacientes con ataque isquémico tratados con agentes fibrinolíticos requieren vigilancia de la presión sanguínea, sobre todo en las primeras 24 horas del tratamiento; una presión sistólica de 180 mmHg o diastólica de 105 mmHg debe controlarse con agentes intravenosos y supervisión para evitar que empeore el estado neurológico.

El aspecto más importante del tratamiento antihipertensivo para prevenir un ataque vascular cerebral es la reducción de la presión arterial a menos de 140/80 mmHg.

Enfermedad arterial coronaria

La hipertensión, el tabaquismo y el nivel de colesterol son factores de riesgo para la aparición de enfermedad arterial coronaria. La hipertensión es un sustrato para los problemas isquémicos del corazón, por sus secuelas directas en el árbol coronario, su función en la aceleración de la placa ateromatosa y sus acciones funcionales negativas en la circulación coronaria, efectos que en su totalidad son intensificados por la presencia de hipertrofia ventricular izquierda.

La evaluación del paciente hipertenso debe orientarse a identificar la presencia de hipertrofia ventricular izquierda e isquemia del miocardio (sintomática o asintomática). El tratamiento está encaminado a eliminar factores de riesgo; es importante observar que el manejo farmacológico de la presión arterial en los estadios II y III ha disminuido la morbilidad de la hipertensión por enfermedad arterial coronaria, y en el estadio I no ha tenido tal impacto. Por ello se deben reducir las cifras de presión arterial a < 140/85, con énfasis en el control de los valores sistólicos (que suelen ignorarse), los cuales se asocian de manera directa a enfermedad arterial coronaria. Recientemente se demostró que incluir dosis pequeñas de ácido acetilsalicílico en la terapéutica reduce la incidencia de alteraciones coronarias.

Para reducir el riesgo de enfermedad arterial coronaria en hipertensos se sugiere elegir fármacos de vida media larga que controlen al paciente las 24 horas del día; que reproduzcan el ritmo circadiano de la presión arterial (ya que al parecer los sujetos cuyas cifras de presión no se reducen 10% durante la noche, con relación a las presen-

El aspecto más importante para prevenir un evento vascular cerebral es la reducción de las cifras de presión arterial a menos de 140/80 mmHg

La presión sistólica se relaciona directamente con riesgo de enfermedad arterial coronaria, por lo que debe ser controlada

Se ha demostrado que las dosis bajas de ácido acetilsalicílico reducen la incidencia de eventos coronarios sin aumentar en forma significativa el riesgo de sangrado

tadas durante el día, tienen mayor índice de daño a órgano blanco, en particular enfermedad coronaria), y que no induzcan efectos metabólicos adversos ni descarga simpática.

Hipertrofia ventricular izquierda

La hipertensión arterial es un factor importante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La cardiopatía hipertensiva es un síndrome que engloba tres manifestaciones clínicas: hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia ventricular izquierda y la incorporación de ésta a la cardiopatía isquémica.

La hipertrofia ventricular izquierda se considera un mecanismo adaptativo producto de resistencia anterograda que genera crecimiento y constituye un factor de riesgo con alta morbimortalidad. En el estudio Framingham, cerca de 35% de los varones y 20% de las mujeres murieron a los cinco años de aparición de hipertrofia ventricular izquierda. No se conoce bien el mecanismo que incrementa el riesgo de muerte prematura en la hipertrofia ventricular izquierda, pero se ha relacionado con la aparición de arritmias por la insuficiencia arterial coronaria vinculada.

Las medidas para modificar el estilo de vida (reducción de peso, ejercicio) y la mayor parte de los fármacos antihipertensivos (con excepción de los vasodilatadores directos) revierten la hipertrofia ventricular izquierda; por ello, la mejor forma de prevenirla es el control adecuado de la presión arterial con medicamentos de vida media larga que mantengan al paciente con cifras < 140/85 durante las 24 horas. Debido a que la ingesta de alcohol se relaciona de forma directa con la masa ventricular, estos pacientes deben evitar su consumo.

El factor aislado más importante ante la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en el paciente hipertenso es el nivel de actividad de la angiotensina-2

Insuficiencia cardiaca congestiva

La hipertensión provoca insuficiencia cardiaca congestiva como resultado de disfunción sistólica o diastólica ventricular izquierda. La disfunción diastólica, que se presenta en 10 a 40 % de la población hipertensa, es ocasionada por escasa distensibilidad ventricular izquierda, por lo que se requiere gran presión de llenado para mantener la función cardiaca. La falla sistólica es causa frecuente de disfunción cardiaca en pacientes con hipertensión; ocurre por dilatación cardiaca e incremento de la presión en cuña (presión de oclusión), lo que condiciona disnea, congestión pulmonar y reducción de la función cardiaca y de la fracción de eyección ventricular izquierda.

Mediante el control adecuado de las cifras de presión arterial se ha logrado un descenso muy significativo de casos de insuficiencia cardiaca secundarios a hipertensión. Este es uno de los aspectos en que el Tratamiento ha dado los resultados más satisfactorios.

De los pacientes hipertensos, 10 a 40% presentan disfunción diastólica; sin embargo, el control adecuado de la presión arterial previene los casos de insuficiencia cardiaca

Muerte súbita

El estudio Framingham reveló que el incremento de la presión sistólica es un elemento predictivo de muerte súbita; este riesgo aumenta en presencia de anomalías electrocardiográficas, en particular cuando hay hipertrofia ventricular izquierda. Entre los factores que pueden contribuir a incrementar el peligro de muerte súbita de origen cardiaco en pacientes hipertensos se ha prestado especial atención a la actividad ectópica ventricular, que podría ser un dato accidental coincidente o reflejo de un proceso patológico subyacente, como isquemia del miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo o fibrosis miocárdica. En diversas investigaciones se ha detectado incremento de arritmias ventriculares simples y complejas en sujetos con hipertrofia ventricular izquierda, con mayor peligro de muerte súbita.

Se ha descrito mayor riesgo de muerte súbita en pacientes con hipertensión y electrocardiograma anormal tratados con diuréticos, así como en pacientes con enfermedad arterial coronaria; también hay relación entre los diuréticos y la presencia de arritmias

Un factor predictivo de muerte súbita es el aumento de las cifras de presión sistólica

[El estudio HOT reveló que las cifras de presión arterial por abajo de 138/86 mmHg reducen el riesgo de muerte súbita

Cerca de 16% de los pacientes hipertensos desarrolla enfermedad renal terminal a pesar del tratamiento

El factor más importante para evitar daño orgánico en el paciente hipertenso es el tratamiento oportuno y el control adecuado de la enfermedad

ventriculares secundarias a trastornos electrolíticos. En el mismo estudio se encontró mayor riesgo de muerte súbita en pacientes sometidos a farmacoterapia que en los no tratados.

El enfoque terapéutico está encaminado a modificar el estilo de vida. El estudio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) ha revelado que la mortalidad cardiovascular más baja ocurre en sujetos con cifras de presión arterial menores de 138/86 (sin corroborar la existencia del fenómeno en J, o sea, aumento de la mortalidad por enfermedad coronaria debido a disminución intensa de la presión diastólica); por ello, la mejor profilaxis en relación con la morbilidad cardiovascular en el paciente hipertenso es el control adecuado de la presión arterial.

Nefropatía hipertensiva

El riñón desempeña una función mixta en la hipertensión arterial, ya que puede ocasionarla y al mismo tiempo sufrir daño en la nefrona por exposición de la circulación renal a incremento de presión intravascular, con disminución progresiva del filtrado glomerular y por último enfermedad renal terminal.

En México se desconoce la proporción de pacientes hipertensos que desarrollan insuficiencia renal crónica; sin embargo, en el hospital donde laboran los autores, entre 1988 y 1992 la hipertensión arterial fue causa de 16% de los casos de enfermedad renal terminal que requirieron diálisis peritoneal, cifra similar a la encontrada en otros países.

En el cuadro 56-2 se mencionan los factores vinculados con nefropatía hipertensiva, los cuales deben evitarse para proteger al riñón del paciente hipertenso. En cuanto a la presión arterial, debe reducirse a cifras menores de 140/80 mmHg.

Aneurisma aórtico

En la etiología de los aneurismas abdominales destacan dos factores: hipertensión arterial y aterosclerosis. Los autores encontraron una incidencia significativa de aneurisma aórtico abdominal en pacientes hipertensos, proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad, de manera que el control de las cifras de presión debe ser un factor importante en su prevención. El mismo estudio no demostró aneurismas en pacientes tratados con antagonistas del calcio o inhibidores de la ECA, en tanto que los sujetos sometidos a diuréticos o bloqueadores beta sí los presentaron.

Endotelio vascular

Su participación en la fisiopatología de la hipertensión arterial es bien conocida, igual que las transformaciones que sufre conforme se desarrolla la historia natural de la enfermedad. Los cambios funcionales que induce la hipertensión en el endotelio vascular se revierten aproximadamente cinco años después de iniciado el control farmacológico, por lo que el diagnóstico oportuno y la terapéutica adecuada son la mejor forma de evitar daño a este órgano.

La lesión endotelial más importante inducida por hipertensión arterial es la aterosclerosis; para evitarla se requiere manejo global del paciente a fin de detectar y tratar los factores de riesgo aterogénico presentes, disminuir la resistencia a la insulina y educar al paciente sobre las modificaciones pertinentes a su estilo de vida.

Cuadro 56-2. Factores que coadyuvan al daño renal

Diabetes mellitus	Proteinuria >250 mg
Uso de bloqueadores beta o diuréticos	Presión arterial diastólica >95 mmHg
Hiperuricemia	Enfermedad renal previa
Deshidratación	

LECTURAS RECOMENDADAS

- Black HR. The coronary artery disease paradox. *Am J Hypertens* 1996;9:2S.
- Caballero FJ, Maceda A, Rubio AF, Vega JJ, Lozano JJ, Rodríguez L, Vargas G. Aneurisma abdominal aórtico en pacientes hipertensos. *Rev Mex Cardiol* 1997;8:176.
- Graham DI. Morphologic changes during hypertension. *Amer J Cardiol* 1989;63:6C.
- Hansson L, Zanchetti A, Carrutens G, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the HOT study. *Lancet* 1998;351:1755.
- Houston MC. New insights and approaches to reduce end-organ damage in the treatment of hypertension. Subsets of hypertension approach. *Am Heart J* 1992; 123:1337.
- Kannel WB, Doyle JT, Osfeld, AM, Jenkins CD, Ruller L, Podell RN, Stamler J. Optional resources for primary prevention of atherosclerotic diseases. *Circulation* 1984;70:155.
- Rubio AF, Lozano JJ, Rodríguez L, Vargas G, Narváez JL. Prevalencia de la hipertensión arterial con daño serio en órganos específicos. *Rev Fac Med UNAM* 1997;40:210.
- Rubio AF, Lozano JJ, Vargas G, Rodríguez L, Hernández G. Nefropatía hipertensiva, experiencia de 7 años del Hospital General de Ticomán. *Med Int Mex* 1997; 13:26.
- Schlaich MP, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and its regression: pathophysiology and therapeutic approach. Focus on treatment by antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1998; 11:1394.
- Schwartz CJ, Valente AJ, Hildebrandt EF. Prevention of atherosclerosis and end-organ damage: basis for antihypertensive interventional strategies. *J Hypertens* 1994; 12:S3.
- The sixth report of the Joint National Committtee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413.

57 ■ Tratamiento de la hipertensión arterial

Alberto F. Rubio Guerra

El Tratamiento de la hipertensión arterial no puede ser etiológico, ya que se desconoce la causa de esta enfermedad; por ello su manejo tradicional ha sido sintomático (disminución de las cifras altas de presión arterial). Sin embargo, los conocimientos actuales permiten ofrecer al paciente atención global con objetivos más ambiciosos que la simple normalización de la presión arterial.

El manejo tradicional de la hipertensión arterial es sintomático

OBJETIVO DEL Tratamiento

El objetivo primario consiste en ofrecer al paciente hipertenso una expectativa de vida similar a la del sujeto normotenso.

El objetivo del Tratamiento es brindar al paciente hipertenso una calidad y esperanza de vida similar a la del normotenso

En el estudio HOT se descubrió que la presión sistólica > 142.2 mmHg aumenta de manera significativa el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, por lo que debe reducirse a menos de 140 y quizás < 135 mmHg.

En cuanto a la presión diastólica, hay menor riesgo de mortalidad cardíaca con presiones de 86.5 mmHg, y menor incidencia de ataques coronarios con presiones de 82.5 mmHg; sin embargo, tal vez se requieran niveles de presión más bajos para garantizar protección renal adecuada, por lo que se sugiere una presión diastólica entre 75 y 85 mmHg. En el propio estudio HOT no se corroboró la existencia del fenómeno en J, por lo que es más seguro para el paciente reducir la presión diastólica por debajo de las cifras señaladas. Quizá la mejor opción sea lograr la mayor reducción posible (siempre < 140/85) con la menor dosis y sin producir fenómenos secundarios.

Es fundamental el control de la presión sistólica para disminuir la mortalidad cardiovascular; la presión arterial debe disminuirse a < 140/85 mmHg

Mediante el Tratamiento también se debe evitar, detener o corregir el daño al órgano blanco, así como cualquier factor concomitante de riesgo cardiovascular, y favorecer la atención de otros trastornos asociados o no interferir con ésta.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Una vez establecido el diagnóstico, el siguiente paso es iniciar el tratamiento con modificaciones al estilo de vida, las cuales serán permanentes aunque el paciente requiera cuidado farmacológico. En el cuadro 57-1 se muestran las recomendaciones del Grupo de Expertos en Hipertensión Arterial de la Asociación de Medicina Interna de México (GEHTAMIM) respecto del momento adecuado para iniciar la farmacoterapia después de implantar estas medidas.

La reducción de peso es la medida no farmacológica que más repercute en el control de la presión arterial

Si se respetan las modificaciones al estilo de vida, la presión arterial puede disminuir hasta 20%. Las recomendaciones específicas deberán adecuarse a cada sujeto, pero en términos generales se sugiere una dieta con calorías suficientes para corregir el sobrepeso y llevar al paciente a su peso ideal. El índice de masa corporal se relaciona de manera directa con las cifras de presión sistólica, por lo que debe mantenerse entre 22 y 26; el índice cintura-cadera, que se vincula con hipertensión y dislipidemias, debe ser <0.95 en varones y <0.8 en mujeres.

La dieta debe incluir un máximo de cinco gramos de cloruro de sodio al día, lo que reduce la presión arterial y disminuye hasta 26% la incidencia de enfermedad vascular cerebral, y hasta 15% la cardiopatía isquémica. Por su potencial aterogénico, es aconsejable sustituir grasas saturadas por no saturadas. El calentamiento satura los ácidos grasos poliinsaturados, por lo que es necesario evitar alimentos fritos; también reducir el consumo de grasas, como mantequillas y margarinas, que se saturan al solidificarse, y sustituirlas con grasas monoinsaturadas (nueces, aguacate, aceite de oliva), que mejoran el perfil cardiovascular de estos pacientes.

Por otra parte, diversos estudios de poblaciones han mostrado que el consumo de algunos suplementos (de preferencia obtenidos de fuentes naturales y no de tabletas) se relaciona de manera significativa con cifras de presión arterial más bajas que las de poblaciones que no los consumen; los más importantes son:

- Calcio.** Se ha observado que los hipertensos consumen en promedio 20% menos calcio que los normotensos, y que los países con alto consumo de este elemento informan una incidencia baja de preeclampsia. Por ello se sugiere la ingesta diaria de más de 500 mg (incluso hasta 1 g) de calcio derivado de tortillas o lácteos descremados; con ello se busca también prevenir la osteoporosis.
- Vitamina C.** Se recomienda la ingesta de 100 mg diarios, equivalentes al contenido de una naranja mediana. Es mejor consumir la fruta completa y no sólo el jugo, ya que con ello disminuye en forma significativa la incidencia de enfermedad vascular cerebral.
- Potasio.** Diversos estudios han demostrado que el consumo de alimentos ricos en este elemento, como cítricos, se vincula con menor frecuencia de hipertensión. El consumo de 10 mmol de potasio al día (excepto en pacientes con insuficiencia renal) disminuye en 40% el riesgo de enfermedad vascular cerebral.

En la dieta del paciente hipertenso deben incluirse alimentos ricos en calcio, potasio y vitamina C

Debe insistirse en la suspensión total del tabaquismo y en reducir el consumo de cafeína. El consumo diario de etanol menor de 30 ml (no acumulables) se relaciona con

Cuadro 57-1. Recomendaciones para el inicio del tratamiento de acuerdo con el GEHTAMIM

	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Presión arterial	Sin factores de riesgo ni daño orgánico	Un factor de riesgo sin daño orgánico	Diabetes mellitus Enfermedad coronaria Daño orgánico
< 139/89	Modificación al estilo de vida durante 12 meses	Modificación al estilo de vida durante seis meses	Tratamiento farmacológico
140/90 a 159/99	Modificación al estilo de vida durante 12 meses	Modificación al estilo de vida durante seis meses	Tratamiento farmacológico
160/100 a 179/109-	Modificación al estilo de vida durante tres a seis meses	Tratamiento farmacológico	Tratamiento farmacológico
> 180/110	Tratamiento farmacológico en todos los grupos		

menor riesgo cardiovascular global; cuando se excede esa cantidad aumenta el riesgo cardiovascular, aunque esto no repercute en el control de la presión arterial. No obstante, hace poco tiempo se informó que la ingesta de pequeñas cantidades de alcohol favorece el daño orgánico en el hipertenso (hipertrofia ventricular izquierda, proteinuria); aunque esto aún se discute, es importante destacar que en individuos jóvenes o con historia de abuso de alcohol, así como en abstemios, se recomienda desalentar su consumo; quienes ya tienen hipertrofia ventricular izquierda deben evitarlo.

Se sugiere un programa racional de ejercicio acorde con las características de cada sujeto. En condiciones ideales, el paciente debe practicarlo cuatro veces por semana durante más de 20 minutos, con lo que se alcanza entre 60 y 80% de la frecuencia cardíaca máxima.

Las técnicas de relajación no han probado tener un efecto significativo a largo plazo sobre la presión arterial

Tratamiento FARMACOLÓGICO

Al designar el Tratamiento antihipertensivo de un paciente surgen varias interrogantes: cuándo empezar, con qué fármaco, cuándo incluir un segundo agente y cuál elegir. Más que tratar la hipertensión arterial en un paciente se debe manejar de manera individual a un sujeto hipertenso con características propias. En el cuadro 57-1 se anotan las recomendaciones del GEHTAmM para el inicio del Tratamiento de acuerdo con el estadio del padecimiento.

Para la elección del fármaco deben tomarse en cuenta los siguientes factores: a) edad y sexo del paciente; b) coexistencia de otras patologías; c) función renal y hepática; d) presencia de otros factores de riesgo y daño a órgano blanco, y e) evidencia de elementos fisiopatogénicos predominantes (hiperactividad adrenérgica, aumento de volumen de líquido extracelular, etc.).

Mediante el manejo actual de la hipertensión arterial se ha logrado reducir la frecuencia de hipertensión maligna, así como la incidencia de enfermedad vascular cerebral y periférica; sin embargo, no se ha podido abatir la mortalidad por cardiopatía isquémica, en particular en sujetos con hipertensión leve.

Los diuréticos y los bloqueadores beta son efectivos y económicos en la hipertensión no complicada, pero no han demostrado nefroprotección adecuada. Pueden usarse antagonistas del calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, cuyo costo es mayor pero al parecer sí brindan nefroprotección adecuada. Los bloqueadores de los receptores AT-1, de aparición más reciente, aún no se consideran de primera elección, salvo en los casos descritos en el cuadro 57-2, donde se mencionan las situaciones en que algún grupo de fármacos ofrece ventajas sobre los demás.

Combinaciones terapéuticas recomendables: tiazida con otro fármaco; bloqueadores beta con dihidropiridina; antagonistas del calcio con inhibidores de la ECA; bloqueador beta con bloqueador alfa

Combinaciones no recomendables: dos fármacos con un mismo mecanismo de acción; bloqueador beta con antagonista del calcio no dihidropiridínico; inhibidor de la ECA con diurético ahorrador de potasio; inhibidor de la ECA con bloqueador AT-1

Cómo tratar al paciente hipertenso

En pacientes con cifras de presión arterial $< 180/110$, el Tratamiento debe iniciarse con un solo fármaco, de preferencia de vida media larga en una sola toma diaria. Si no hay urgencia, se recomienda esperar por lo menos ocho semanas para obtener cifras $< 140/85$ mmHg; si no se logra este objetivo se tienen tres opciones (fig. 57-1): aumentar la dosis (lo que incrementa el riesgo de efectos adversos); agregar un segundo medicamento con distinto mecanismo de acción para manejar al paciente con dosis bajas de dos fármacos (procedimiento que recomienda el autor), o bien utilizar un fármaco de otro grupo. Si a pesar de estas acciones no se obtiene respuesta, además de buscar una causa de hipertensión refractaria o secundaria se recomienda evaluar la adición de un tercer fármaco o cambiar a otro grupo de antihipertensivos. Por otro lado, si con el segundo medicamento se controla la presión, se debe tratar de suspender el primero.

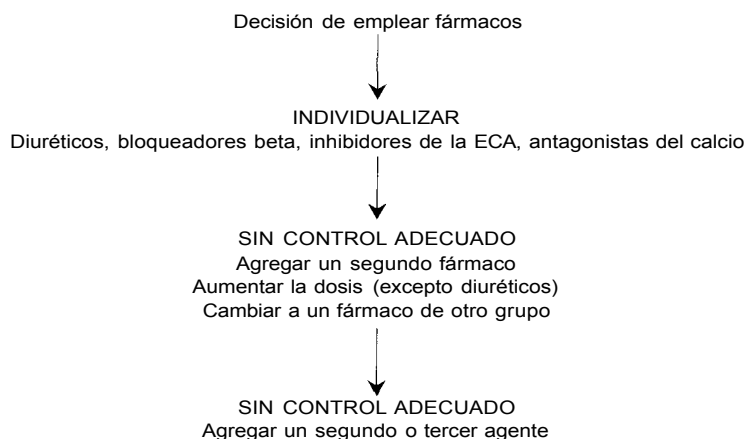
Aunque no hay estudios que establezcan el intervalo de las consultas de seguimiento, el GEHTAmM sugiere que se realicen cada tres meses, ya que un mayor lapso disminuye el apego al Tratamiento. La monoterapia tiene eficacia general de 50% para normalizar la presión arterial; si se requiere una combinación, el mejor grupo para este fin (en caso de que no se esté utilizando desde el inicio) son los diuréticos.

La hipertensión refractaria es la falta de respuesta (presión arterial mayor a 140/90 mmHg) a tres medicamentos aplicados en dosis máximas; sus causas más frecuentes

Cuadro 57-2. Indicaciones del GEHTAMIM para el uso de los distintos grupos de antihipertensivos

Grupo	Indicaciones
1. Diuréticos	Hipertensión no complicada, hipertensión sistólica aislada (tiazidas)
2. Bloqueadores beta	Insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica (de asa)
3. Bloqueadores alfa-1	Cardiopatía isquémica sin falla de bomba, hipertensión con migraña o taquiarritmias, temblor esencial, ansiedad
4. Bloqueadores alfa y beta	Hiperplasia de próstata, dislipidemias
5. Agonistas alfa-2	Pacientes jóvenes hipertensos con hiperactividad adrenérgica
6. Antagonistas del calcio	Insuficiencia cardíaca (carvedilol en dosis bajas y bajo estricta vigilancia)
a. Dihidropiridinas	Embarazo (alfa-metildopa)
b. No dihidropiridinas	Hipertensión en el anciano, hipertensión inducida por ciclosporina
7. Inhibidores de la ECA	Pacientes con consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos
8. Bloqueadores AT-1	Hipertensión en sujetos obesos
	Taquiarritmias supraventriculares, migraña, infarto no Q
	Cardiopatía isquémica (con función de bomba normal)
	Diabetes mellitus, proteinuria, insuficiencia cardíaca, infarto agudo al miocardio, cardiopatía isquémica en pacientes con insuficiencia cardíaca
	Insuficiencia cardíaca en el anciano
	Intolerancia a inhibidores de la ECA en pacientes con alguna de las indicaciones mencionadas para tales fármacos

(que deberán investigarse en estos casos) son hipertensión secundaria, falta de apego al tratamiento, sobrecarga de volumen, dolor crónico, aumento de peso, ataques de ansiedad, aplicación de medicamentos que interfieren con el efecto antihipertensivo y progresión del daño renal. También deberá considerarse la hipertensión seudorrefractaria debida al efecto de la "bata blanca"; en este caso el GEHTAMIM sugiere capacitar al paciente para que realice autovigilancia de su presión arterial a distintas horas en casa y en el trabajo, lo que permite establecer con facilidad el diagnóstico diferencial. El grupo en cuestión ha puesto en práctica este método mediante el préstamo de equipo al paciente durante tres días (que así evita el alto costo de adquirirlo); la información obtenida al cabo de este lapso permite identificar a los pacientes que no requieren ajustes en su manejo, y también a los sujetos que, sin ser hipertensos, reciben tratamiento farmacológico.

**Fig. 57-1.** Opciones para el tratamiento farmacológico del paciente hipertenso.

CRISIS HIPERTENSIVA

Se considera como crisis hipertensiva el aumento brusco de las cifras de presión arterial acompañado de evidencia irrefutable de daño a órgano blanco (cuadro 57-3). En esta condición se requiere reducir en menos de una hora las cifras de presión arterial (no forzosamente hasta valores normales); se recomienda disminuir la presión arterial media más de 15% para evitar daño hipertensivo, pero menos de 25% para evitar hipoperfusión tisular (hística).

Los pacientes con crisis hipertensiva deben ingresar en una unidad de cuidados intensivos y recibir todas las medidas de apoyo necesarias. En condiciones ideales, estos sujetos deben manejarse con medicamentos intravenosos. A continuación se indican los fármacos recomendados:

Nitroprusiato de sodio. Se utiliza en dosis de 0.25 a 10 $\mu\text{g/kg/mln}$. Es muy eficaz en casos de falla de bomba y encefalopatía hipertensiva, aunque deben tomarse precauciones en síndrome de cráneo hipertensivo, isquemia miocárdica, preeclampsia e insuficiencia renal crónica, ya que existe riesgo de intoxicación con cianuro.

Nitroglicerina. Está indicada en insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica, pero debe usarse con cuidado en casos de nefropatía. La dosis es de 5 a 100 $\mu\text{g/mln}$.

Clorhidrato de labetalol. Es excelente en el síndrome de cráneo hipertensivo y la disección de aorta. Está contraindicado en insuficiencia cardíaca. La dosis es de 5 a 100 $\mu\text{g/mln}$.

Clorhidrato de esmolol. Es útil en el transoperatorio en dosis de 250 a 500 mg/kg/mln durante cuatro minutos, con posibilidad de repetir la secuencia. Está contraindicado si hay insuficiencia cardíaca.

Dinitrato de isosorbida en nebulizador. Esta alternativa terapéutica se utiliza a través de la mucosa oral en dosis de 1.25 mg (con posibilidad de repetir la dosis a los 30 minutos si la presión arterial media disminuye menos de 15%). Es eficaz en casos de encefalopatía hipertensiva, isquemia miocárdica, toxemia del embarazo y edema agudo pulmonar. Los pacientes con insuficiencia renal crónica no responden a este fármaco.

Diazóxido. Se debe usar sólo cuando no se disponga de otro fármaco, en dosis de 50 a 100 mg en bolo. Es pancreatotóxico y retiene agua, por lo que está contraindicado en casos de diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca.

Por desgracia, los cuatro primeros fármacos no siempre están disponibles en la mayor parte de las unidades de urgencias hospitalarias de México, y los médicos que laboran en dichas unidades quizá no estén familiarizados con su manejo.

En ausencia de daño a órgano blanco no se requiere disminuir de manera apresurada las cifras de presión arterial. En estos casos, el Tratamiento individualizado básico se inicia por vía oral, de preferencia con fármacos de latencia corta y duración prolongada para controlar al paciente en un plazo aproximado de 24 horas.

Sustancias que interfieren con el efecto de los antihipertensivos: tabaco; alcohol; sal de cocina; antigripales; anticonceptivos hormonales; antiinflamatorios no esteroideos; corticosteroides; eritropoyetina; antidepresivos; ciclosporina; anorexígenos

Debe suspenderse el uso de nifedipina sublingual en la crisis hipertensiva

APEGO AL TRATAMIENTO

Aunque la mayoría de los pacientes hipertensos reciben Tratamiento farmacológico (además de las modificaciones al estilo de vida), después de un año de manejo sólo la tercera parte, en promedio, se encuentra bien controlada. Uno de los problemas más importan-

Para favorecer el apego al Tratamiento se sugiere realizar las consultas de seguimiento cada tres meses

Cuadro 57-3. Criterios del GEHTAmIM de daño a órgano blanco para considerar que hay crisis hipertensiva

Encefalopatía hipertensiva	Hemorragia intracraneal
Síndrome coronario agudo	Edema agudo pulmonar
Disección de aorta	Insuficiencia renal aguda
Hipertensión más alteraciones neurológicas (déficit motor, alteraciones del estado de conciencia, convulsiones o retinopatía grado III o IV)	Toxemia del embarazo

tes para lograr el control es la falta de apego al tratamiento, pues se ha informado que cerca de 40% de los enfermos no sigue las indicaciones al tomar sus medicamentos.

Además, 86% de los sujetos con diagnóstico reciente interrumpen la terapéutica antes de 12 meses; de hecho, 20% sólo adquiere los medicamentos de la primera receta y la abandona. Las causas de lo anterior son múltiples; la más importante es, sin duda, la necesidad de recibir Tratamiento de por vida con medicamentos que implican riesgos y provocan reacciones adversas (que van de molestas a graves) en un sujeto previamente asintomático. No existe el antihipertensivo ideal; por ello es fundamental que, con base en una adecuada relación interpersonal, el médico eduque y motive al paciente de manera constante para obtener una buena respuesta.

Otro factor importante es el concepto de control adecuado de la presión. El médico considera que cifras de presión arterial menores de 140/90 mmHg significan un buen control (aunque en el estudio Cardiomonitor, efectuado en Europa, se señaló que sólo 37% de los pacientes tratados alcanza tales cifras, y sólo en 16% de los casos en que esto no se logra el médico realiza alguna acción para disminuirlas). En cambio, para el paciente un buen control implica ausencia de fenómenos secundarios y la menor cantidad posible de tabletas al día; en términos generales, no presta atención a sus cifras de presión arterial.

La coexistencia de otras patologías, en particular cardíacas, también favorece el apego al Tratamiento. Por otra parte, a mayor número de medicamentos prescritos, mayor incidencia o gravedad de los efectos adversos, el índice de cumplimiento es menor. Esto podría justificar el uso de los preparados que combinan dos fármacos en una misma tableta.

Al parecer la elección del primer fármaco también es importante. Un estudio realizado en sujetos asegurados, a quienes no les costaba el fármaco ni la consulta, mostró que los pacientes tratados con inhibidores de la ECA o antagonistas del calcio tienen mayor índice de cumplimiento, y los que reciben diuréticos o bloqueadores beta son los que abandonan más rápido el Tratamiento. Aunque esto puede deberse a los efectos secundarios de los medicamentos, también es cierto que los pacientes que reciben antagonistas del calcio o inhibidores de la ECA suelen presentar niveles más graves de hipertensión o cardiopatía coexistente, y esto último podría motivar un mejor apego. No hay estudios que indiquen el grado de cumplimiento con fármacos como los bloqueadores AT-1, cuyos efectos secundarios tienen una incidencia similar a la del placebo.

Los pacientes tratados con inhibidores de la ICA o antagonistas del calcio tienen mayor apego al Tratamiento

Hay diversos grupos de fármacos que están por incorporarse al arsenal terapéutico antihipertensivo, aunque deberán pasar la prueba del tiempo antes de que se establezca su función y se recomiende su uso

PERSPECTIVAS

El conocimiento cada vez mayor de la fisiopatología de la hipertensión, así como la necesidad de contar con fármacos que mejoren el pronóstico cardiovascular del paciente sin producir efectos adversos, ha favorecido el desarrollo de nuevos medicamentos. Es probable que para cuando se publique esta segunda edición de *El internista*, en México ya estén disponibles dos agentes con un mecanismo de acción diferente:

Bosentán. Es un bloqueador de los receptores ET-A y ET-B de endotelina, que en estudios clínicos ha demostrado seguridad en el manejo de pacientes hipertensos sin provocar respuesta simpática con pocos efectos secundarios y preservación de la función renal. Su eficacia es similar a la de los inhibidores de la ECA.

Urapidilo. Este fármaco es un bloqueador de los receptores adrenérgicos alfa-1 de uso común en Europa. Ha demostrado eficacia por vía intravenosa en el manejo de las crisis hipertensivas, y por vía oral en el control de la hipertensión arterial sistémica y de la hipertensión vinculada con el embarazo. Tiene pocos efectos secundarios y el mismo efecto sobre los lípidos que los demás bloqueadores alfa-1.

LECTURAS RECOMENDADAS

Cooper M, Anzalone D, Townes L, et al. Safety and efficacy of irbesartan in patients with hypertension and renal insufficiency. Ad hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organization and the International Society of Hypertension. Effect of calcium antagonism on the risk of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J Hum Hypertens* 1997; 11:331.

- Dunn Ch, Lea AP, Wagstaff AJ. Carvedilol. *Drugs* 1997;54:161.
- Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly. *J Hypertens* 1996; 14:1237.
- mldgley JP, Glenday A, Margaret C. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure. *JAMA*, 1996;275:1590.
- Pitt B, Segal R, Martínez F, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997;349:747.
- Rubio AF, Lozano JJ, Vargas G, Rodríguez L, Hernández D, Ramos L. Eficacia de la nitrendipina en pacientes obesos hipertensos. *Rev Fac Med UNAM* 1998;41:191.
- Rubio AF, Vargas G, Lozano JJ, Narváez JL, Rodríguez L, Caballero FJ. Isosorbide aerosol. An option for the management of hypertensive crisis. *Angiology* 1999;50:137.
- SHEP cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older patients with isolated systolic hypertension: final results of the SHEP. *JAMA* 1991;265:3255.
- Staessen J, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757.
- Vargas G, Salmerón I, Sánchez RA, Jiménez L, Rubio AF. Eficacia del isosorbide en aerosol en el manejo de la crisis hipertensiva de la preeclampsia severa. *Ginec Obst Mex* 1998;66:316.

Sección VI

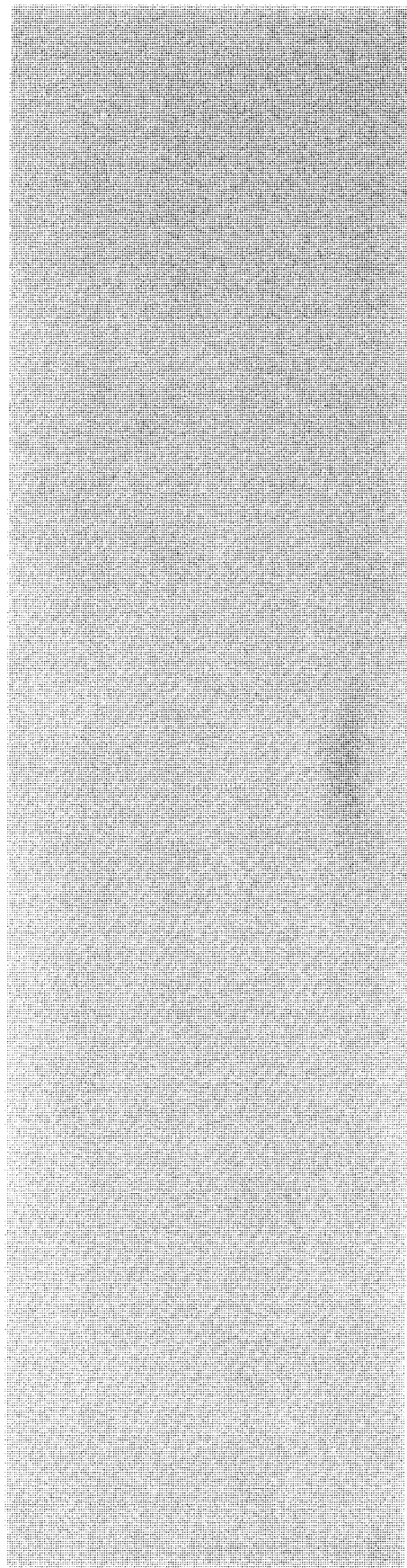
Ate rose le rosis

Director de área:
Germán Luna Castaños



58. ATEROSCLEROSIS
Germán Luna Castaños
Ricardo Jara Espino

59. DISLIPIDEMIAS
Germán Luna Castaños
Ricardo jara Espino



58 ■ Aterosclerosis

Cermán Luna Castaños

Ricardo Jara Espino

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad que requiere la visión global e integradora que sólo puede tener el médico internista. El motivo de esta aseveración es sencillo: basta con mencionar las enfermedades relacionadas con aterosclerosis, ya sean predisponentes o consecuencias de la misma, y buscar un campo de la medicina en que puedan incluirse; esto es, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemias, hiperuricemia, obesidad, tabaquismo, ansiedad y estrés, cardiopatía isquémica (en cualquiera de sus presentaciones clínicas), insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular cerebral e insuficiencia arterial periférica.

De lo anterior se concluye que la aterosclerosis es una enfermedad compleja, con factores de riesgo que interactúan y manifestaciones diversas no excluyentes. Es una enfermedad mal comprendida, por tanto mal tratada; se le ignora hasta que inician sus manifestaciones clínicas, sin considerar que su génesis en ocasiones nos acompaña desde el nacimiento, y la mayor parte de las veces desde la adolescencia, cuando comienza la exposición a los factores de riesgo. Al comprender la aterosclerosis se tiene la oportunidad no sólo de tratar sus complicaciones, sino de prevenirla y disminuir sus secuelas.

La aterosclerosis es una lesión arterial de distribución amplia caracterizada por engrasamiento focal de la capa íntima, con depósitos de grasa y capas de fibras de colágena, atrofia de la capa media y en ocasiones zonas de necrosis

DEFINICIÓN

La aterosclerosis es una lesión arterial de distribución amplia que se caracteriza por engrasamiento focal de la capa íntima, constituida por depósitos de grasa y capas de fibras de colágena (o que semejan este material), con atrofia de la capa media y en ocasiones zonas de necrosis. La definición de aterosclerosis destaca las características patológicas de la enfermedad, a saber:

1. Distribución focal de las lesiones, casi siempre relacionada con factores hemodinámicos de los vasos.
2. Predominio —pero no exclusividad— de la lesión para afectar la capa íntima.
3. Naturaleza compleja de la lesión aterosclerótica, que implica lípidos procedentes de la circulación, tejido conectivo necrótico en la base de las placas y tejido fibromuscular que prolifera para formar la "envoltura" de la lesión.

ETIOPATOGENIA

Las características morfológicas anteriores sugieren una serie de eventos biológicos en la génesis y crecimiento de la placa aterosclerótica. Por tanto, desde el punto de vista etiopatogénico, es indispensable la presencia de tres fenómenos para que se produzca el ateroma:

Son indispensables tres fenómenos para la producción de ateroma: disfunción endotelial, proliferación del tejido fibromuscular y alteración de la estructura endotelial

1. *Disfunción endotelial.* Se desconoce el fenómeno que inicia la disfunción endotelial, pero tal vez se relacione con las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o sus

derivados oxidados. Lo anterior ocasiona que en la capa íntima se depositen lípidos intracelulares y extracelulares. En ocasiones, este depósito también puede afectar la capa media de la arteria. En los últimos años se ha considerado que el proceso inflamatorio crónico, secundario a infecciones (como *Cytomegalovirus* o *Chlamydia*), puede tener participación importante en el desarrollo de la aterosclerosis. En el fenómeno relacionado con el proceso agudo participa la liberación de factores vasoconstrictores por un endotelio dañado.

2. **Proliferación de tejido fibromuscular.** Sucede a la lesión endotelial de dos maneras: a) interacción directa de célula a célula; b) secreción de factores de crecimiento solubles y de citocinas derivadas de monocitos, los cuales invaden el endotelio por interacción compleja con proteínas de adherencia y receptores de células endoteliales. La proliferación del músculo liso se inicia por un cambio en el fenotipo que expresa la célula, pasando de "fenotipo contráctil" a "fenotipo sintético", lo que da por resultado unión de fibronectina a receptores específicos. Las células musculares lisas con fenotipo sintético tienen tres funciones: a) migración de la capa media a la íntima; b) incremento de la proliferación, y c) síntesis inapropiada de la matriz extracelular formada por colágeno y elastina. La pérdida del control regulador de la proliferación sugiere una transformación oncogénica. Tanto la migración como la proliferación surgen de la unión de factores de crecimiento derivados de plaquetas con receptores de las células musculares lisas; éstas desencadenan una serie de sucesos moleculares intracelulares que activan el ciclo celular y el citoesqueleto. La expresión funcional de la proliferación muscular es la estenosis del vaso afectado, y en consecuencia la disminución del flujo sanguíneo.
3. **Alteración de la arquitectura endotelial.** La expresión clínica de la aterosclerosis es consecuencia de una arquitectura endotelial modificada que puede aparecer por tres mecanismos: fisura, rotura de la placa o hemorragia intraluminal.

Las hipótesis más aceptadas para explicar el proceso son infiltración grasa, proliferación celular de la íntima y combinación de hipótesis

El conocimiento de los fenómenos que provocan finalmente el desarrollo de aterosclerosis ha obligado a formular diversas hipótesis para explicar la enfermedad. Debe hacerse notar que el clínico necesita conocer estos sucesos porque la prevención sólo se logra si se comprende el proceso aterosclerótico, sin olvidar que éste se genera a lo largo de vida, y la mayor parte de las veces se manifiesta sólo en los últimos decenios de la misma. Las hipótesis más aceptadas para explicar el proceso son: a) infiltración grasa; b) proliferación celular de la íntima, y c) combinaciones de hipótesis.

Infiltración grasa como fenómeno inicial

La infiltración grasa como fenómeno inicial es la teoría más aceptada de aterosclerosis

Es la teoría más aceptada. Implica que el primer fenómeno en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas es el paso de lípidos desde la luz del vaso hasta la íntima arterial. Para que los lípidos, en particular el colesterol, se infiltren desde la circulación hasta la pared de la arteria, se requiere que las LDL se oxiden para ser fagocitadas por los macrófagos. La grasa se almacena en los macrófagos o bien forma depósitos extracelulares. La migración de células musculares lisas modificadas quizá sea secundaria a factores quimiotácticos. Estos fenómenos provocan la lesión precursora del proceso aterosclerótico: la *estría grasa*. El predominio de lesiones ateroscleróticas en zonas de bifurcación de los vasos apoya la idea de que los sitios naturales de estrés mecánico producido por el flujo de la sangre favorecen la infiltración de lípidos.

Proliferación celular de la íntima como fenómeno primario

Esta teoría se basa en que hay proliferación celular y extracelular previa a la infiltración grasa; establece que las lesiones ateroscleróticas de mayor gravedad se desarrollan en las zonas de mayor grosor de la íntima. Al parecer, en esta teoría también desempeña una función importante el traumatismo de la pared arterial ocasionado por flujo sanguíneo en las zonas de bifurcación. Algunos autores interpretan la proliferación celular de la íntima como un fenómeno neoplásico.

La proliferación celular incluye también la hipótesis trombocitoproliferativa, la cual postula que microtrombos formados por diferentes estímulos se adhieren al endo-

telio y después se incorporan a la pared vascular en forma de depósitos de fibrina. En este proceso participan factores quimiotácticos y de crecimiento derivados de plaquetas.

La infiltración grasa, secundaria en esta teoría, se explicaría por exposición de la placa posterior a la denudación endotelial debida a proliferación y migración del músculo liso de la capa media.

Combinaciones de hipótesis

La infiltración grasa y la proliferación celular no deben entenderse como fenómenos excluyentes, ya que hasta ahora no hay datos de que sólo una sea veraz. Quizás ambas hipótesis contengan algo de verdad. Es probable que la exposición de zonas innatas de mayor grosor del endotelio predisponga a la aterosclerosis, favorecida por la infiltración grasa, promovida a su vez por concentraciones sanguíneas altas de colesterol y zonas de estrés endotelial en sitios de bifurcación arterial.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Es evidente que la aterosclerosis es una de las enfermedades de la nueva época de la medicina en todo el orbe. El primer estudio sobre la frecuencia de lesiones ateroscleróticas en grupos de población fue el de Enos y colaboradores, efectuado en 1953 en soldados estadounidenses jóvenes muertos en la guerra de Corea. Se analizaron las arterias coronarias y se demostró que más de la tercera parte tenía lesiones obstructivas mayores a 40% de la luz del vaso. Estos datos despertaron la conciencia médica internacional sobre el origen temprano de la aterosclerosis.

Después se realizaron dos grandes encuestas anatomopatológicas en todo el mundo: el Proyecto Internacional de Aterosclerosis (PIA), en el decenio de 1960, y 20 años después el proyecto multicéntrico de la Organización Mundial de la Salud denominado Determinantes Patobiológicos de la Aterosclerosis en la Juventud. Ambos proyectos mostraron mayor prevalencia de las lesiones en todo el orbe, aun sin compartir el diseño metodológico.

De los países estudiados en el PIA, Noruega y Estados Unidos mostraron afecciones de mayor gravedad; en contraste, México estuvo entre los países con menor incidencia de la enfermedad. Sin embargo, el fenómeno no permaneció estático, y aunque la gravedad del problema disminuyó en otras poblaciones afectadas de manera importante, los estudios realizados en México en la segunda mitad del decenio de 1980 revelaron conversión a una alta prevalencia de lesiones.

Después de dos décadas sin estrategias orientadas a la prevención de la aterosclerosis, se concluyó que en México: a) las lesiones coronarias son más frecuentes en sujetos de 25 a 44 años; b) hay mayor frecuencia de lesiones estenóticas, y c) las placas de la misma gravedad al parecer se presentan a menor edad.

A partir de lo anterior surge esta interrogante: ¿a qué se deben estos cambios? Una probable respuesta es que la prevalencia de aterosclerosis se relaciona de manera estrecha con la de cardiopatía isquémica y los factores de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades.

FACTORES DE RIESGO

Factor de riesgo es una condición "x" que incrementa la posibilidad de que un individuo expuesto a ella durante un periodo determinado y con una intensidad específica, desarrolle en el futuro una condición "y". El concepto de factor de riesgo surgió a partir del estudio de Framingham, cuando el primer director de ese proyecto identificó condiciones relacionadas con mayor frecuencia de complicaciones de la aterosclerosis (como cardiopatía isquémica). Las condiciones vinculadas inicialmente fueron hipercolesterolemia, hipertensión arterial y tabaquismo; más tarde se añadieron otras, como diabetes mellitus, obesidad, sedentarismo, hiperuricemia, sexo masculino, concentraciones disminuidas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteína-a (cuadro 58-1).

La aterosclerosis es una de las enfermedades de la nueva época de la medicina en todo el orbe

Después de dos decenios sin estrategias orientadas a la prevención de la aterosclerosis, las lesiones coronarias en México son más frecuentes en sujetos de 25 a 44 años, hay mayor frecuencia de lesiones estenóticas, y las placas de la misma gravedad suelen aparecer a menor edad

Factor de riesgo es una situación "x" que incrementa la posibilidad de que un individuo expuesto durante un periodo determinado y con una intensidad específica desarrolle en el futuro determinada condición "y"

Cuadro 58-1. Factores de riesgo de aterosclerosis y principales mecanismos generadores propuestos

<i>Factor de riesgo</i>	<i>Mecanismos propuestos</i>
Hipercolesterolemia	Favorece la infiltración grasa endotelial
Hipertensión arterial sistémica	Daño endotelial por estresamiento de la pared arterial
Tabaquismo	Aumenta la permeabilidad endotelial a lípidos
	Favorece la oxidación de LDL
	Efecto trombogénico
Diabetes mellitus	Dislipidemia
	Efecto trombogénico
Disminución de HDL	Disminución del "metabolismo inverso" del colesterol
Lipoproteína-a	Efecto trombogénico
Disfunción endotelial	Liberación de factores vasoconstrictores
Radicales libres	Peroxidación de lípidos
Inflamación endotelial	Favorece trombosis
Obesidad	Resistencia periférica a la insulina
Sexo masculino	Falta de protección estrogénica
Hiperuricemia	Aumento de adhesividad plaquetaria
Sedentarismo	Condiciones vinculadas
Infecciones virales y por <i>Chlamydia</i>	Asociación epidemiológica
	Respuesta a proceso inflamatorio crónico

Hipercolesterolemia

No hay discusión en torno a la función de la hipercolesterolemia como factor de riesgo para desarrollo de aterosclerosis; diversos estudios han establecido esta relación al vincular: *a)* niveles de hipercolesterolemia en la población con la prevalencia de cardiopatía isquémica; *b)* modificaciones en hábitos dietéticos y posteriormente cifras de colesterol total con cambios en la frecuencia de cardiopatía isquémica; *c)* disminución de concentraciones sanguíneas de colesterol total mediante intervenciones farmacológicas, con la realización de prevenciones tanto primarias como secundarias; *d)* estudios de regresión de la aterosclerosis al modificar las cifras de colesterol total o de lipoproteínas. Por la importancia de la hipercolesterolemia como factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y de cardiopatía isquémica, este tema se trata con mayor profundidad en el capítulo dedicado a las dislipidemias.

Hipertensión arterial sistémica

La hipertensión arterial sistémica se reconoce como factor de riesgo de aterosclerosis por diversos datos epidemiológicos que han mostrado vinculación entre ésta y la cardiopatía isquémica de etiología aterosclerótica. Estudios de necropsia también han demostrado que la aterosclerosis es más grave en sujetos que padecieron hipertensión; esta última comprueba su participación en la génesis de la aterosclerosis al contribuir al daño endotelial por diversas causas, como producción de flujo turbulento, aumento del estrés de la pared arterial y adherencia de monocitos al endotelio. El proceso de aterosclerosis ocasionado o acelerado por la hipertensión ocurre sobre todo en los sitios de conflicto hidráulico, como las bifurcaciones o el nacimiento de los vasos que se desprenden en ángulo recto, en los que hay mayor daño endotelial y engrosamiento arterial.

Por otra parte, debe valorarse el efecto de algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión, los cuales modifican de manera desfavorable el perfil de lípidos, lo que contribuye a una aterogénesis más acelerada.

Tabaquismo

Igual que la hipertensión, el tabaquismo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cardiopatía isquémica y aterosclerosis. Las dos sustancias del humo del

tabaco con efecto deletéreo sobre la pared endotelial son el monóxido de carbono y la nicotina. Al combinarse con la hemoglobina, el CO forma carboxihemoglobina, que reduce la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre; la hipoxia resultante daña al endotelio vascular y aumenta su permeabilidad a los lípidos circulantes. Por otra parte, en las arterias coronarias de individuos fumadores hay mayor concentración de epítopes de LDL oxidadas; lo anterior favorece que la acumulación de lípidos extracelulares con progresión de la lesión sea más rápida que en arterias de sujetos no fumadores.

El monóxido de carbono y la nicotina son las dos sustancias del humo del tabaco con efecto deletéreo sobre la pared endotelial

La nicotina, sustancia que ocasiona la adicción al tabaco, es un agente agonista de los receptores nicotínicos de los ganglios autónomos y de la unión neuromuscular del músculo esquelético; aumenta las concentraciones de vasopresina, hormona adrenocorticotrópica y gastrina, y libera los depósitos de catecolaminas del corazón y la médula suprarrenal; los efectos hemodinámicos que se observan son resultado de la estimulación adrenérgica; esto es, aumento de la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la tensión arterial, así como estimulación de la lipólisis y por tanto incremento de las concentraciones de ácidos grasos libres. En la función hemostática favorece los fenómenos trombóticos secundarios al daño endotelial. Otro fenómeno que se observa en el fumador es el aumento de las concentraciones de fibrinógeno con la consiguiente actividad procoagulante secundaria.

La nicotina ocasiona la adicción al tabaco

Diabetes mellitus

La incidencia de diversas manifestaciones de la aterosclerosis (aterosclerosis coronaria, enfermedad vascular cerebral, enfermedad vascular periférica) es más frecuente en diabéticos que en individuos no diabéticos de la misma edad y sexo. Al parecer, el impacto es mayor en el sexo femenino (cuadro 58-2). Los efectos aterogénicos atribuidos a la diabetes mellitus pueden dividirse en: a) hiperinsulinismo; b) hipertrigliceridemia y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); c) hipercolesterolemia y LDL; d) alteraciones de la función plaquetaria y trastornos de coagulación, y e) producción aumentada de procolágeno y fibronectina en la pared arterial de individuos diabéticos.

La incidencia de diversas manifestaciones de aterosclerosis es más frecuente en diabéticos que en individuos no diabéticos de la misma edad y sexo

Concentraciones disminuidas de lipoproteínas de alta densidad

Las HDL tienen una relación inversa con la génesis de la aterosclerosis. Se acepta que esto se debe a que las HDL participan en el metabolismo "inverso" del colesterol y remueven sus depósitos de los tejidos periféricos (incluyendo las arterias) para llevarlos hasta el hígado, donde son depurados. Diversos factores participan en la regulación de las HDL: una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados, el consumo moderado de alcohol, los estrógenos y el ejercicio aumentan sus concentraciones; dietas ricas en grasas saturadas, el tabaco, los andrógenos y el sedentarismo las disminuyen. En el capítulo 59 dedicado a las dislipidemias se ofrece una explicación más amplia de su metabolismo e implicaciones en la génesis de la aterosclerosis.

Cuadro 58-2. Estudio de Framingham: incidencia por 1 000 eventos cardiovasculares en varones y mujeres de 45 a 74 años de edad

	Varones		Mujeres	
	DM	No DM	DM	No DM
Enfermedad cardiovascular	39.1	19.1	27.2	10.2
Muerte por enfermedad cardiovascular	17.4	8.5	17.0	3.6
Insuficiencia cardíaca congestiva	7.6	3.5	11.4	2.2
Claudicación intermitente	12.6	3.3	8.4	1.3
Infarto cerebral trombótico	4.7	1.9	6.2	1.7
Enfermedad coronaria	24.78	14.9	17.8	6.9

DM: diabetes mellitus.

La lipoproteína-a tiene propiedades aterogénicas y trombogénicas, y puede ser el nexo entre el fenómeno aterosclerótico y el trombótico

Lipoproteína-a

La lipoproteína-a (Lp-a), detectada por primera vez en 1962, pertenece a una clase distinta de lipoproteínas; en realidad es una LDL modificada que se une a una cadena polipeptídica mediante un puente disulfuro. Las concentraciones de Lp-a se determinan genéticamente, y se ha sugerido que esto se efectúa desde un locus relacionado con el gen que codifica para el plasminógeno. La vinculación de Lp-a con cardiopatía isquémica se ha confirmado mediante varios estudios. Se acepta que la Lp-a tiene propiedades aterogénicas y trombogénicas, y se cree que puede ser el nexo entre el fenómeno aterosclerótico y el trombótico. La determinación de Lp-a debe incluirse en el estudio de sujetos con cardiopatía isquémica cuando ésta sea prematura, y sobre todo en ausencia de otros factores de riesgo; se recomienda que el escrutinio se extienda a familiares de los pacientes en quienes se detecten concentraciones elevadas de la misma.

Obesidad

Se acepta que la obesidad es un factor de riesgo independiente cuando el sobrepeso supera 30 por ciento

La confirmación de obesidad como factor de riesgo independiente es controvertida; sin embargo, se acepta cuando el sobrepeso es mayor de 30%. El estudio de Framingham fortalece las pruebas de que su importancia es mayor en mujeres que en hombres, sobre todo cuando se analiza como factor de riesgo de muerte cardiovascular.

Sedentarismo

El ejercicio aumenta las concentraciones de HDL, disminuye las de triglicéridos y baja la tensión arterial

Al parecer no es un factor de riesgo independiente, sino que interviene como epifenómeno de las condiciones vinculadas con el mismo sedentarismo; es decir, obesidad, malos hábitos dietéticos, tabaquismo y mal manejo del estrés. Los factores benéficos que se relacionan con el acondicionamiento físico son aumento de las concentraciones de HDL, así como disminución de las concentraciones de triglicéridos, de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca en reposo. Como puede observarse, al parecer los efectos benéficos y desfavorables del ejercicio son indirectos y su vinculación con el proceso de aterosclerosis y la cardiopatía isquémica no es muy sólida.

Sexo masculino

El sexo masculino es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cardiopatía isquémica, quizá porque el varón carece del efecto protector hormonal estrogénico de la mujer antes de la menopausia; pasada ésta, los riesgos se equiparan para ambos sexos.

Hiperuricemia

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado mayor frecuencia de hiperuricemia asintomática en pacientes con infarto agudo del miocardio. La relación parece ubicarse en los factores que acompañan a menudo a la hiperuricemia, como hipertrigliceridemia (hiperlipidemia de fenotipo IV, sobrepeso, resistencia periférica a la insulina). Por otra parte, la hiperuricemia al parecer incrementa por sí misma la adhesividad plaquetaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ATHEROSCLEROSIS

Historia natural (evolución espontánea)

Cuando la aterosclerosis rebasa el horizonte clínico ha estado presente ya en el individuo durante varios decenios; de hecho, desde sus primeros años de vida. Los procesos etiopatogénicos descritos con anterioridad y la exposición a los factores de riesgo transforman una arteria sana en un vaso con el diámetro de luz alterado, distensibilidad de la pared, turbulencia del flujo sanguíneo y fenómenos trombóticos.

El endotelio arterial inicia el depósito de lípidos por los macrófagos que fagocitan a las LDL previamente oxidadas; la lesión resultante es la estria grasa, que en realidad es una acumulación de lípidos intracelulares y extracelulares. Cuando aumenta la pro-

liferación del tejido fibrocolágeno, éste sustituye de manera paulatina a las capas media e íntima y origina la segunda lesión descrita en el proceso de aterosclerosis: la placa fibrolípida, a la que se añade un centro de tejido necrótico para constituir el ateroma simple (cabe mencionar que para algunos autores no hay diferencia entre estas dos lesiones). Por último, surge el ateroma complicado, término que indica la calcificación, la ulceración, la hemorragia o la trombosis de la placa; en esta fase se observa la mayor parte de las manifestaciones clínicas agudas de la aterosclerosis, que dependen del vaso afectado y por tanto del órgano blanco de la hipoperfusión resultante. Así, las principales presentaciones clínicas de la aterosclerosis son: *a)* cardiopatía isquémica; *b)* enfermedad vascular cerebral; *c)* insuficiencia arterial periférica, y *d)* enfermedad vascular mesentérica.

Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto agudo del miocardio y muerte súbita) es producto de aterosclerosis en el árbol coronario, la manifestación clínica más frecuente y grave de aterosclerosis. Desde la introducción de la angiografía para el estudio de la cardiopatía isquémica se ha constatado el nexo entre estenosis coronaria significativa y angina de pecho.

A nivel coronario se acepta como estenosis significativa la que presenta disminución mayor de 70% de la luz del vaso. A partir de este porcentaje de estrechamiento aumenta la posibilidad de cursar con sintomatología. Además del grado de estenosis hay otros factores que contribuyen a agravar el daño coronario: *a)* número de vasos con lesiones estenóticas; *b)* proximidad de las lesiones al origen del vaso; *c)* lesiones del tronco de la coronaria izquierda; *d)* extensión longitudinal de la lesión; *e)* extensión circunferencial de la lesión, y *f)* lesiones "yuxta" (que afectan el origen de dos vasos). Estudios anatomopatológicos realizados en México han revelado que las arterias afectadas, en frecuencia descendente, son: arteria coronaria descendente anterior, arteria coronaria derecha y arteria circunfleja; tanto en la descendente anterior como en la circunfleja, las lesiones aparecen con mayor frecuencia en los primeros 5 cm del vaso, a diferencia de la coronaria derecha, donde es más frecuente encontrarlas después del quinto centímetro. Antes de los 30 años de edad las estenosis, cuando las hay, son monovasculares.

Enfermedad vascular cerebral

La principal causa de isquemia cerebral transitoria y de infarto cerebral es el fenómeno aterotrombótico. La aterosclerosis cerebral se relaciona con los mismos fenómenos de riesgo que se han estudiado para la cardiopatía isquémica y la aterosclerosis coronaria; sin embargo, al parecer el nexo con hipertensión es mayor. Estudios de necropsia han mostrado distribución de las lesiones ateroscleróticas en el territorio arterial cerebral; los más afectados han sido los grandes vasos en sus trayectos extracraneales, sobre todo a nivel de la bifurcación de la arteria carótida común, en la región del seno carotídeo, seguidos por la zona del sifón carotídeo. Independientemente de su localización, la aterosclerosis es la causa más frecuente de estenosis arterial cerebral; en las fases avanzadas suele producir disminución del calibre de las arterias y favorece la aparición de sintomatología de tipo isquémico cerebral.

Cuando la estenosis aterosclerótica ha reducido la superficie de la luz entre 50 y 80% a nivel cerebral, se le denomina estenosis subcrítica. La reducción promedio necesaria para limitar el flujo, conocida como estenosis crítica, es de 80 a 85% del área luminal. En forma consistente, las caídas de presión de flujo no ocurren con estenosis menores de 72 % pero sí con estrechamientos mayores de 87 %; entre ambos extremos pueden ocurrir fenómenos de caída de presión, por lo que las estenosis pueden ser críticas o subcríticas desde un punto de vista anatómico, pero funcionalmente deben considerarse otros factores como circulación colateral, incremento en la demanda metabólica y modificaciones de la tensión arterial y del gasto cardíaco, factores que pueden convertir una estenosis subcrítica anatómica en crítica funcional y condicionar déficit neurológico. Por lo contrario, una estenosis crítica no siempre produce déficit

Las principales presentaciones clínicas de la aterosclerosis son cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia arterial periférica y enfermedad vascular mesentérica

Estudios anatomopatológicos realizados en México han revelado que las arterias afectadas, en frecuencia descendente, son la arteria coronaria descendente anterior, la coronaria derecha y la circunfleja

Las caídas de presión de flujo no ocurren con estenosis menores de 72% pero sí con estrechamientos mayores de 87%

neurológico, ya que la oclusión de un vaso extracraneal no provoca infarto de manera forzosa si hay circulación colateral adecuada.

Insuficiencia arterial periférica

El tabaquismo es el mayor factor de riesgo de aterosclerosis de miembros inferiores

La claudicación intermitente es la principal manifestación clínica de la aterosclerosis de miembros inferiores, que dista de atraer la atención prestada de manera tradicional a la coronaria cerebral. No obstante, debe destacarse que la afección en este nivel ocurre a edades ligeramente superiores que cuando se compromete el territorio coronario (50 a 64 años), y que el tabaquismo parece ser el factor de riesgo más importante de daño en ese territorio. Otro aspecto significativo es la aparente relación entre daño aórtico y aterosclerosis coronaria, que podría ayudar a predecir una enfermedad a partir de la aparición de la otra.

Enfermedad vascular mesentérica

Cuando hay aterosclerosis avanzada en este territorio las manifestaciones pueden ser diversas y aparecer como dolor abdominal agudo, subagudo o crónico, deterioro de la función renal, trastornos de la digestión y muerte súbita. Una parte de estas formas clínicas es producto de la isquemia producida por territorios vasculares comprometidos. Otra complicación de la aterosclerosis a nivel aórtico es el desarrollo de aneurismas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cueto GL, Alva RM, Mahar BA, Barrios VR, Villegas H. Prevalencia del ateroma coronario microscópico en adultos jóvenes de la ciudad de México. *Arch Cardiol Mex* 1985;55:209.
- Cueto GL, Barrios R, Alva M, García-Barcena I. Prevalence and severity of coronary atherosclerosis in males living in México City. The México City Project. *Cardiology* 1988;75:387.
- Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998;137:S33.
- Lindholt JS, Fasting H, Henneberg EW, Ostergaard L. A review of *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;142:265.
- Mitchell ME, Sidawy AN. The pathophysiology of atherosclerosis. *Semin Vasc Surg* 1998;11:134.
- Ridker PM. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiological view. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10(S1):S9.
- Santanam N, Ramachandran S, Parthasarathy S. Oxygen radicals, antioxidants, and lipid peroxidation. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:275.
- Shantaram V. Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:69.
- Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:23.
- Sloop GD. A critical analysis of the role of cholesterol in atherogenesis. *Atherosclerosis* 1999;142:265.
- Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, Cupples LA, D'Agostino RB. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30-years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation* 1987;75(supl V):51.

59 ■ Dislipidemias

*Germán Luna Castaños
Ricardo Jara Espino*

INTRODUCCIÓN

Las dislipidemias son alteraciones del metabolismo de lípidos, colesterol y triglicéridos, así como de las partículas que los transportan: las lipoproteínas. Estos trastornos metabólicos son de interés especial para el médico internista por su vinculación con

otras enfermedades sistémicas, ya sea como padecimiento secundario (p. ej., en la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica [como efecto indeseable de algunos fármacos antihipertensivos], el hipotiroidismo y la insuficiencia renal), o como predisponente o factor de riesgo, por ejemplo en la aterosclerosis, la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular cerebral y otras. Para comprender mejor estas alteraciones es necesario esclarecer los aspectos fundamentales del metabolismo de los lípidos.

METABOLISMO

Los principales lípidos sanguíneos, los triglicéridos y el colesterol total son una fuente metabólica esencial para las células del organismo. Los triglicéridos se producen por condensación de una molécula de glicerol y tres de ácidos grasos; su principal función es el almacenamiento y producción de energía. El colesterol total es un lípido insoluble cuyo núcleo contiene un anillo esteroide; posee un grupo hidroxilo y una unión doble en el núcleo esteroide, junto con una cadena lateral de ocho átomos de carbono; su función principal es la síntesis de membranas celulares, esteroides y ácidos biliares.

Como el colesterol total y los triglicéridos son moléculas hidrofóbicas, su transporte requiere un vehículo que permita su paso a través de un medio acuoso como el plasma, y que además permita la adecuada liberación de estos lípidos en los sitios donde se requieran. Las lipoproteínas satisfacen estas necesidades; son partículas esféricas que se dividen en dos elementos principales: a) un núcleo apolar compuesto de triglicéridos y ésteres de colesterol, que constituye la "zona de transporte de las lipoproteínas", y b) un revestimiento bipolar conformado por fosfolípidos y colesterol libre, además del componente proteínico que caracteriza a las lipoproteínas y posibilita su función: las apoproteínas (cuadro 59-1). Las lipoproteínas se clasifican con base en su densidad o movilidad electroforética (cuadro 59-2), en tanto que las apoproteínas se dividen en cuatro categorías principales: A, B, C y E, que tienen orígenes particulares y forman parte de las lipoproteínas específicas (cuadro 59-3).

El metabolismo de los lípidos puede dividirse en dos vías: exógena y endógena; para algunos autores, esta última presenta una subdivisión llamada "metabolismo inverso del colesterol". La vía exógena inicia en el tubo digestivo, donde el colesterol y los triglicéridos dietéticos se incorporan a los quilomicrones; éstos son metabolizados por la enzima lipasa lipoproteínica (LLP) y dan como resultado remanentes de quilomicrones, que se distinguen del quilomicrón por tener una concentración menor de triglicéridos (depurados en forma de ácidos grasos libres por la acción de la LLP) y retener el colesterol liberado en el hígado. En la vía endógena, el hígado secreta colesterol y triglicéridos dentro de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); éstas son hidrolizadas por la LLP, la cual produce el mismo efecto que sobre los quilomicrones. El resultado es la formación de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), también conocidas como remanentes de VLDL. Las IDL pueden ser capturadas en el hígado por el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) o convertidas a LDL por la enzima lipasa hepática, que actúa en el hígado y los tejidos periféricos. El metabolismo inverso inicia con la síntesis intestinal de lipoproteínas de alta densidad (HDL), las cuales se encargan de transportar colesterol esterificado desde los tejidos periféricos (incluyendo arterias) hacia el hígado. Por esta acción se atribuye a las HDL un efecto antiaterogénico.

El colesterol total es un lípido insoluble cuya función principal es la síntesis de membranas celulares, esteroides y ácidos biliares

FISIOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Los trastornos del metabolismo de los lípidos se relacionan con una variedad de características clínicas, de las cuales la más destacada es la aterosclerosis. El término hiper-

Los trastornos del metabolismo de los lípidos se relacionan con diversas características clínicas, entre ellas la aterosclerosis

Cuadro 59-1. Funciones principales de las apoproteínas

1. Elementos estructurales de las lipoproteínas (constituyentes de la capa periférica)
2. Puntos de unión de receptores específicos para lipoproteínas (primer paso para incorporar lipoproteínas a las células)
3. Regulación de la síntesis y secreción de lipoproteínas específicas
4. Activadores y reguladores enzimáticos (cofactores enzimáticos)

Cuadro 59-2. Clasificación de las lipoproteínas

<i>Lipoproteína</i>	<i>Corrimiento electroforético</i>	<i>Densidad (g/ml)</i>	<i>Origen</i>
Quilomicrones	-	0.98	Intestino
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	Lipoproteínas prebeta	- 1.006	Hígado
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)		1.006 a 1.019	Catabolismo de las VLDL
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	Lipoproteínas beta	1.019 a 1.063	Catabolismo de las IDL
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	Lipoproteínas alfa	1.063 a 1.21	Hígado, intestino y otros

lipidemla se aplica cuando los niveles plasmáticos de colesterol o triglicéridos están incrementados. Por la forma en que estos aumentos se reflejan en el perfil de lípidos (es decir, su expresión), las dislipidemias se han clasificado en los fenotipos I, IIa, IIb, III, IV y V; por otra parte, según el origen del trastorno a nivel molecular se ha establecido una clasificación genotípica (cuadro 59-4).

Una vez que se ha identificado con claridad la hiperlipidemla de acuerdo con las definiciones y criterios establecidos, el enfoque diagnóstico inicial se apoya en la clasificación del fenotipo lipoproteínico. Cuando la alteración se debe a otra enfermedad se clasifica como secundaria.

DISLIPIDEMIAS PRIMARIAS

Hipercolesterolemia familiar

En todos los individuos hay dos genes que codifican al receptor LDL; en los pacientes con hipercolesterolemia familiar, uno o ambos genes anormales originan receptores deficientes

Las características principales son aumento selectivo de las LDL, acumulación de colesterol derivado de éstas en sitios anormales y herencia autosómica dominante. El receptor de las LDL es una glucoproteína codificada en el cromosoma 19 constituida por 839 aminoácidos; su estructura se divide en cinco dominios conformados por 292, 400, 59, 22 y 50 aminoácidos, respectivamente. En todos los individuos hay dos genes (uno proveniente de cada padre) que codifican al receptor LDL. En los pacientes con hipercolesterolemia familiar, uno o ambos genes anormales originan receptores deficientes desde el punto de vista funcional. Las mutaciones del gen se dividen en cinco grupos: alelos nulos, alelos con transporte deficiente, alelos con unión deficiente a LDL, alelos con internalización deficiente y alelos con recambio acelerado del receptor.

En la forma homocigota hay ausencia total de receptores funcionales, y los niveles de colesterol son mayores de 600 mg% desde el nacimiento. Durante los primeros seis años de vida aparecen xantomas planos en sitios de presión, xantomas tendinosos, xan-

Cuadro 59-3. Clasificación de las apoproteínas

<i>Apoproteína</i>	<i>Origen</i>	<i>Lipoproteína</i>
A-I	Intestino, hígado	HDL, quilomicrones
A-II	Intestino, hígado	HDL, quilomicrones
A-III	Intestino	HDL, quilomicrones
B-48	Intestino	Quilomicrones
B-100	Hígado	VLDL, IDL, LDL
C-I	Hígado	Quilomicrones, VLDL, IDL, LDL
C-II	Hígado	Quilomicrones, VLDL, IDL, LDL
C-III	Hígado	Quilomicrones, VLDL, IDL, LDL
E-2	Hígado, tejidos periféricos	Quilomicrones, VLDL, IDL, LDL
E-3	Hígado, tejidos periféricos	Quilomicrones, VLDL, IDL, LDL
E-4	Hígado, tejidos periféricos	Quilomicrones, VLDL, IDL, LDL

Cuadro 59-4. Clasificación genotípica de las dislipidemias

1. Hipercolesterolemia poligénica	5. Hipertrigliceridemia esporádica
2. Hiperlipidemia familiar combinada	6. Disbetalipoproteíemia
3. Hipercolesterolemia familiar	7. Deficiencia de lipasa lipoproteínica
4. Hipertrigliceridemia familiar combinada	

telasma y arco corneal. En los primeros 10 años hay datos de insuficiencia coronaria y vascular periférica, y la muerte ocurre antes de los 20 años.

En la forma heterocigota, 50% de los receptores son funcionales y las alteraciones se presentan después del segundo decenio de vida; se caracteriza por cifras de colesterol entre 300 y 500 mg % desde la infancia y su principal manifestación es el desarrollo de aterosclerosis prematura. Los pacientes sufren infarto agudo del miocardio entre el tercero y el quinto decenios de vida, y al llegar a los 60 años 85% ya lo han padecido. De los sobrevivientes de infarto agudo al miocardio, 5% presenta esta entidad y 70% tiene xantomas tendinosos que se localizan en forma típica en el tendón de Aquiles y en extensores de las manos.

Disbetalipoproteíemia

Este raro trastorno familiar se caracteriza por la presencia de VLDL anormales, cuyo receptor es incapaz de captarlas luego de sufrir el efecto de la lipasa lipoproteínica, y se convierte en IDL. El resultado es incremento de esteres de colesterol y triglicéridos. El defecto molecular implica deficiencia hereditaria de ApoE3, que es sustituido por ApoE2.

La disbetalipoproteíemia se manifiesta por lo general en la vida adulta como aterosclerosis acelerada que afecta con la misma frecuencia los territorios periféricos y los vasos coronarios. Además, 30 a 100% de los casos presentan xantomas tuberosos en codos y rodillas. Los xantomas estriados se observan en palmas de las manos y plantas de los pies.

La disbetalipoproteíemia se manifiesta en la vida adulta como aterosclerosis acelerada

Hiperlipidemia familiar combinada

Es una alteración frecuente (su incidencia es de 1:300) que se transmite con carácter autosómico dominante. Se desconoce su fisiopatología, aunque se piensa que comprende un grupo heterogéneo de entidades que tienen como defecto común hiperproducción de ApoB. Puede acompañarse de aumento en la producción de VLDL, o no hacerlo. Es característica la presencia de diversos patrones electroforéticos entre los familiares afectados, e incluso en el mismo paciente. Cerca de 33% de los sujetos que la padecen tienen un patrón Ha, otro 33% un patrón IIb y el resto un patrón IV. Se manifiesta en la pubertad y su característica principal es aterosclerosis acelerada. Se relaciona con obesidad, hiperuricemia e intolerancia a la glucosa, sobre todo en los casos con elevación de triglicéridos. El cuadro suele agravarse con ingesta de alcohol, hipotiroidismo y diabetes mellitus.

La hiperlipidemia familiar combinada se relaciona con obesidad, hiperuricemia e intolerancia a la glucosa

Hipertrigliceridemia familiar

Se transmite con carácter autosómico dominante y su incidencia es de 1:500. Se desconoce parcialmente su fisiopatología; tal vez sea ocasionada por exceso en la producción de VLDL, disminución de su catabolismo, o ambas cosas. Se manifiesta en la pubertad e implica mayor riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. Hay frecuencia elevada de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica e hiperuricemia. Puede vincularse con elevación de quilomicrones cuando la diabetes se descontrola.

Hipoalfalipoproteíemia

El estudio de Helsinki demostró que las concentraciones bajas de HDL (menores de 35 mg%) son factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. Las causas de este

El estudio Helsinki demostró que las concentraciones bajas de HDL son un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis

trastorno se dividen en dos grupos: *a*) congénitas, como hipoalfalipoproteinemia familiar, deficiencia familiar de aciltransferasa de lecitina-colesterol (LCAT, *lecithin-cholesterol acyltransferase*), enfermedad de "ojo de pescado", enfermedad de Tangier, variantes anormales de ApoA1, deficiencia de lipasa lipoproteínica y deficiencia familiar de apoproteína CU, y *b*) adquiridas por efecto de andrógenos, bloqueadores beta, tabaquismo, obesidad, vida sedentaria e hipertrigliceridemia.

DISLIPIDEMIAS SECUNDARIAS

Diabetes mellitus

Su relación con aterosclerosis es ampliamente reconocida. Para acelerar la progresión de aterosclerosis se conjugan diversos fenómenos; sin embargo, la fisiopatología es diferente entre diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.

Lo más común en la diabetes mellitus tipo 2 es que existe hipertrigliceridemia debida a incremento o disminución de la degradación de VLDL

DIABETES MELLITUS TIPO 2. El tipo de hiperlipoproteinemia más común en la diabetes tipo 2 es la hipertrigliceridemia, que por lo general cursa con valores de 300 mg% o menos; cifras mayores obligan a descartar dislipoproteinemia primaria vinculada. La hipertrigliceridemia puede deberse a aumento en la síntesis o disminución de la degradación de VLDL, ya que ambos fenómenos están alterados. Por otra parte, las causas de sobreproducción de triglicéridos y VLDL son de dos tipos: *a*) la hiperinsulinemia vinculada con resistencia a la insulina estimula de manera directa la producción de triglicéridos, y *b*) la resistencia a la insulina induce aumento de la lipólisis.

En los pacientes con diabetes tipo 1 en descontrol, la síntesis de HDL y ApoA1 está disminuida

DIABETES MELLITUS TIPO 1. Igual que en la diabetes mellitus tipo 2, la dislipoproteinemia más frecuente es la hipertrigliceridemia; sin embargo, su mecanismo de producción es diferente. Cuando hay cetoacidosis, la síntesis de VLDL se encuentra abatida; por lo contrario, en pacientes con diabetes tipo 1 y control metabólico subóptimo, sin cetosis, la producción de VLDL es mayor. En los casos con control óptimo, la producción de VLDL es mayor. La principal alteración en el metabolismo de las VLDL es su degradación; además, en pacientes descontrolados, la síntesis de HDL y ApoA1 es menor que la normal, lo que condiciona cifras bajas de HDL e incrementa el riesgo de aterosclerosis.

Síndrome nefrótico

Se caracteriza por elevación de las LDL, las VLDL y las IDL, además de valores normales o bajos de HDL. Las concentraciones de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos son mayores que las normales en todas las lipoproteínas. En las VLDL aumenta la ApoB, en tanto que ApoB y ApoE aumentan en las LDL; asimismo, en las HDL se han observado incrementos hasta de siete veces en la concentración de ApoA1, con disminución de ApoE y ApoA-IV. Aunque no se han explicado por completo estas alteraciones, se han descrito los siguientes mecanismos: *a*) aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas; *b*) disminución de la actividad de la lipasa lipoproteínica, y *c*) disminución de la actividad de aciltransferasa de lecitina-colesterol.

Uremia, hemodiálisis y diálisis peritoneal

La hiperlipidemia se presenta en 40 a 68% de los pacientes urémicos sin sustitución, en 65 a 80% de los sujetos en diálisis peritoneal y en 30 a 70% de las personas en hemodiálisis. Las alteraciones más frecuentes son aumento importante de VLDL e IDL, cifras elevadas o normales de LDL, y disminución de lipoproteínas de alta densidad.

Trasplante renal

La aterosclerosis es la principal causa de muerte en los receptores de trasplante renal que sobreviven más de 10 años. En 25 a 50% de los sujetos se presenta hiperlipidemia; la más común es la hipercolesterolemia, que ocurre hasta en 30% de los casos. Se

desconoce la fisiopatología, pero se ha implicado la acción de esteroides, ciclosporina y azatioprina, así como daño renal y obesidad.

Hepatopatía

COLESTASIS Y OBSTRUCCIÓN BILIAR. Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos consisten en aumento importante de colesterol a expensas de colesterol libre; incremento de LDL, VLDL, triglicéridos y fosfolípidos, y disminución en las HDL con presencia de lipoproteína X (LP-X), cuya estructura vesicular está compuesta de lípidos, fosfolípidos y colesterol libre. El origen de la LP-X aún es motivo de controversia; es depurada por el sistema reticuloendotelial e inhibe la depuración hepática de remanentes, características que la convierten en una partícula aterogénica.

DAÑO HEPATOCELULAR. Las alteraciones son similares a las producidas por la colestasis, pero su magnitud es menor.

En la colestasis hay aumento de colesterol libre, incremento de LDL, VLDL, triglicéridos y fosfolípidos con disminución de HDL

Hipotiroidismo

Es frecuente encontrar hipercolesterolemia, con aumento de triglicéridos o sin éste. Las LDL están elevadas y las HDL normales o levemente bajas. El origen de estas alteraciones es múltiple.

Fármacos

Diversos fármacos afectan el metabolismo de los lípidos; entre ellos destacan estrógenos, alcohol, ketoconazol, glucocorticoides, tiazidas, bloqueadores beta selectivos y no selectivos, bloqueadores adrenérgicos alfa y tabaco. Se han propuesto múltiples mecanismos para cada uno de los fármacos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hiperlipoproteinemia tiene como principal objetivo prevenir la aterosclerosis y sus complicaciones, con dos enfoques: el individual, que consiste en identificar y tratar los casos de hiperlipidemia en que el riesgo cardiovascular es elevado, y el colectivo, que inicia con el estudio de las poblaciones para identificar la magnitud de la dislipidemia como problema de salud pública. Las pautas para iniciar el tratamiento dietético, con base en los niveles de colesterol total y LDL, se muestran en el cuadro 59-5.

Cuando el tratamiento dietético no logra los objetivos terapéuticos, debe considerarse la farmacoterapia

Farmacoterapia

Cuando el tratamiento dietético no logra los objetivos terapéuticos debe considerarse el uso de farmacoterapia. Los fármacos hipolipemiantes pueden dividirse en cinco gru-

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa inhiben la biosíntesis endógena de colesterol, lo que aumenta la síntesis y depuración de receptores hepáticos de LDL

Cuadro 59-5. Criterios para el tratamiento de la hipercolesterolemia

Valor de colesterol (mg/100ml)	Valor de LDL (mg/100 ml)	Tipo de tratamiento	Valor mínimo de LDL que debe lograrse
200 a 239*	130 a 159*	Dieta	< 130
≥ 240	≥ 160	Dieta	< 160
≥ 240*	≥ 160*	Dieta y fármacos	< 130
≥ 285	≥ 190	Dieta y fármacos	< 160

*Pacientes de alto riesgo por tener dos o más de los siguientes factores de riesgo relacionados: sexo masculino, historia familiar de cardiopatía isquémica prematura, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, disminución de las HDL, enfermedad vascular cerebral y periférica u obesidad.

pos: *a*) los que disminuyen la síntesis de VLDL y LDL (ácido nicotínico); *b*) fibratos (clofibrato, bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozil); *c*) resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol); *d*) los que incrementan la depuración de LDL por vía alterna (efecto antioxidante) (probucol), y *e*) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (reductasa de hidroximetilglutaril coenzima A) (lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina).

Ácido nicotínico

Pertenece al complejo vitamínico B; se le conoce también como niacina. La dosis inicial debe ser de 100 a 250 mg tres veces al día con los alimentos; después de 4 a 7 días se puede aumentar hasta llegar a 1.5 g/día. Provoca numerosos efectos secundarios, entre ellos rubor cutáneo, prurito, hiperglucemia, hiperuricemia y disfunción hepática. El rubor puede controlarse con tratamiento previo de ácido acetilsalicílico. En casos raros puede desarrollarse una forma reversible de retinopatía tóxica. Está contraindicado en enfermedad acidopéptica, gota y hepatopatía.

Fibratos

Se usan poco debido a sus efectos secundarios. En Estados Unidos, la única indicación para el uso de gemfibrozil es la disbetaloproteinemía, en dosis de 1.2 g/día.

Resinas fijadoras de ácidos biliares

Se utilizan para tratar dislipidemias porque son eficaces para disminuir la fracción de colesterol de las LDL entre 15 y 30%. Interrumpen la circulación enterohepática de ácidos biliares y aceleran la excreción de ácidos biliares con las heces; de manera secundaria aumentan la síntesis de receptores hepáticos para las LDL. La dosis de colestiramina es de 12 a 24 g/día y de colestipol de 15 a 30 g/día.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son más eficaces para disminuir triglicéridos y aumentar las HDL.

Inhiben la biosíntesis endógena de colesterol, lo que aumenta la síntesis de receptores hepáticos de LDL y la depuración de éstos; también disminuyen los valores de VLDL y aumentan los de HDL. La dosis inicial de lovastatina debe ser de 20 mg por la noche; es posible que en casos graves se requieran dosis hasta de 40 mg dos veces al día. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son más eficaces que las resinas de intercambio iónico y el probucol en cuanto a disminución de triglicéridos y aumento del colesterol de las **HDL**. Los tratamientos recomendados para iniciar el tratamiento dietético y medicamentoso, así como las combinaciones de fármacos, se indican en el cuadro 59-5.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Aguilar SC, Gómez PF. Metabolismo de lipoproteínas y aterogénesis. *Rev. Invest Clin* 1989;1:4.
- Castelli WP. The new pathophysiology of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82(10B):6(J).
- Cueto GL, Luna CG. Prevención de la aterosclerosis en México. México: AMPAC, 1989;35,169.
- Cullen P, Funke H, Schulte H, Assmann G. Lipoproteins and cardiovascular risk-from genetics to CHD prevention. *i Atheroscler Thromb* 1997;4:51.
- Gordon DJ, Basil MR. High-density lipoprotein. The clinical implications of recent studies. *N Eng J Med* 1989;321:915.
- Larsen ML, Illingworth DR. Drug treatment of dyslipoproteinemia. *Med Clin North Am* 1994;78:221.
- Lefebvre PJ, Scheen AJ. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabetes Med* 1998;17:S63.
- O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1998;73:969.
- Skellings J. Practical management of lipid disorders. *Lippincotts Prim Care Pract* 1998;2:472.
- Soutar AK. Symposium of lipoprotein disorders. *J Intern Med* 1992;231:627.

Sección VII

Enfermedades del corazón y de los vasos

Director de área:

Haiko Neílen Hummel



60. INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA <i>Haiko Nellen Hummel</i>	70. MIOCARDIOPATIA RESTRICTIVA <i>Dolores mlno León</i>
61. CARDIOPATIA ISQUÉMICA <i>Adolfo Chávez Negrete</i>	71. MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA <i>Dolores mlno León</i> <i>Salvador Villazón</i>
62. INFARTO DEL MIOCARDIO <i>Adolfo Chávez Negrete</i>	72. MIOCARDITIS <i>Sergio A. Islas Andrade</i>
63. CARDIOPATIA VALVULAR REUMÁTICA <i>Ma. Eugenia Calvan Plata</i>	73. TROMBOEMBOLIA PULMONAR <i>Fernando Laredo Sánchez</i>
64. CARDIOPATIA HIPERTENSIVA PULMONAR CRÓNICA (COR PULMONALE CRÓNICO) <i>mlguel Malváez Valdez</i>	74. PERICARDITIS AGUDA <i>Blanca A. Chong Martínez</i>
65. CARDIOPATIA HIPERTENSIVA <i>César Rivera Benítez</i>	75. TAPONAMIENTO CARDIACO <i>Cristóbal L. Díaz Sánchez</i>
66. COARTACIÓN AÓRTICA <i>Adolfo Chávez Negrete</i>	76. ALTERACIONES DEL RITMO Y DE LA CONDUCCIÓN <i>Haiko Nellen Hummel</i>
67. CARDIOPATIAS CONGENITAS <i>Ismael Ayala Hernández</i>	77. TROMBOSIS VENOSA <i>Alfonso Vega Yáñez</i>
68. ANEURISMA AÓRTICO <i>César Rivera Benítez</i>	78. INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA <i>Fernando Laredo Sánchez</i>
69. MIOCARDIOPATIA DILATADA <i>Dolores mlno León</i>	79. INSUFICIENCIA ARTERIAL DE LAS EXTREMLDADES <i>Graciela E. Castro Narro</i>

60 ■ Insuficiencia cardiaca congestiva

Haiko Nellen Hummel

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico caracterizado por disfunción ventricular izquierda (sistólica o diastólica), retención de líquidos, intolerancia al ejercicio y poca expectativa de vida. Es probable que su incidencia aumente con la progresión de la edad promedio en la población general y por el avance en los procedimientos de revascularización y terapéutica trombolítica. La insuficiencia cardiaca también se ha relacionado con morbilidad importante, y todavía es una de las indicaciones más frecuentes de hospitalización en pacientes mayores de 65 años. Por último, la insuficiencia cardiaca se acompaña de altas tasas de mortalidad, por lo que su terapéutica es de considerable interés.

La insuficiencia cardiaca se ha relacionado con morbilidad importante y es una de las indicaciones más frecuentes de hospitalización en pacientes mayores de 65 años

En el decenio de 1990 se realizaron importantes adelantos en cuanto a la comprensión de la fisiopatología de este síndrome; es más, diversos estudios multicéntricos aportaron información vital que influyó de manera determinante en las estrategias de manejo. Por esta razón conviene revisar algunos de los datos más notables relacionados con las pruebas clínicas más sobresalientes, la fisiopatología y la terapéutica actual de la insuficiencia cardiaca.

Antes de analizar las indicaciones de manejo específicas es necesario revisar dos conceptos que proporcionan un marco de referencia importante para el tratamiento; en primer lugar, es fundamental examinar de manera crítica la eficacia de todas las intervenciones terapéuticas en cuanto a prolongación de la sobrevida y mejoría de la calidad de vida; en segundo lugar, se deben identificar grupos de pacientes que puedan beneficiarse con las diferentes intervenciones terapéuticas.

MEJORÍA DE LA CALIDAD DE VIDA Y PROLONGACIÓN DE LA SOBREVIDA

Es claro que las intervenciones terapéuticas no tienen por fuerza un efecto benéfico equivalente sobre estos dos aspectos. Por ejemplo, la digoxina y los diuréticos son muy eficaces para reducir los signos y síntomas clínicos a corto plazo, pero se desconocen sus efectos en la sobrevida. A diferencia de lo anterior, hay datos convincentes de que los vasodilatadores mejoran los síntomas, reducen la hospitalización, incrementan la tolerancia al ejercicio y prolongan la sobrevida en pacientes con insuficiencia cardiaca.

CLASIFICACIÓN

La identificación mediante la clasificación de un grupo específico de pacientes que se beneficiarían con una intervención en particular se fundamenta en que los mecanismos fisiopatológicos y el manejo no pueden ser iguales para todos. La disfunción sistólica y la diastólica dan inicio a la identificación de estos grupos.

Los sujetos con disfunción diastólica pura pueden cursar con varios de los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca vinculados con disfunción sistólica. Sin embargo,

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen disfunción sistólica que se manifiesta con una fracción de eyección disminuida

El uso temprano de inhibidores de la ECA tiene efecto benéfico sobre la función y la dilatación ventriculares

Los pacientes del grupo B se beneficiarán claramente con el tratamiento con digital, diuréticos, inhibidores de la ECA y vasodilatadores

podrían estar contraindicados ciertos agentes farmacológicos (como digoxina), por lo que a casi todos los pacientes se les debería practicar medición no invasiva de la función ventricular para determinar la contribución relativa de la disfunción sistólica y orientar el manejo de manera adecuada.

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen disfunción sistólica que se manifiesta con una fracción de eyección disminuida, y aunque existe sobreposición, en la actualidad se reconocen tres grupos de sujetos con este último trastorno (cuadro 60-1).

Los individuos del grupo A muestran clara disfunción ventricular izquierda pero no presentan signos ni síntomas de insuficiencia cardíaca (NYHA I) o tienen síntomas mínimos no identificados de falla temprana de bomba (NYHA II). Para estos sujetos se ha propuesto tratamiento "profiláctico", que tiene impacto favorable en cuanto a costo/beneficio en comparación con las intervenciones efectuadas en sujetos con insuficiencia cardíaca más avanzada; en estudios multicéntricos recientes se ha recomendado el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

El grupo B es el mayor e incluye a pacientes con disfunción ventricular sistólica izquierda con signos y síntomas leves a moderados de insuficiencia cardíaca, como disnea, fatiga, edema, congestión pulmonar y galope. Estos sujetos se benefician con la combinación de digital, diuréticos, inhibidores de la ECA y vasodilatadores. Varios estudios multicéntricos han demostrado con claridad que algunos de estos fármacos prolongan la supervivencia, lo que constituye el avance más importante para este grupo.

Los pacientes del grupo C se definen como refractarios; tienen signos y síntomas persistentes de insuficiencia cardíaca incapacitante (NYHA III-IV), a pesar de la terapéutica de combinación. Para el tratamiento de estos sujetos deberán considerarse medidas más espectaculares, como el trasplante cardíaco (aunque está limitado a una fracción muy pequeña de pacientes con insuficiencia cardíaca, es una de las medidas más notables, por lo que se expondrá más adelante desde la perspectiva del internista); además, muchos de ellos son hospitalizados y requieren vasodilatadores intravenosos y agentes inotrópicos para estabilización aguda.

DISFUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA ASINTOMATICA (PACIENTES DEL GRUPO A)

Uno de los adelantos más notables en el tratamiento de sujetos con insuficiencia cardíaca es el uso de profilaxis secundaria. En el marco teórico actual, la presencia de signos y síntomas determina el manejo del paciente, de manera que los individuos con disfunción ventricular izquierda asintomática podrían no recibir tratamiento.

Esa estrategia terapéutica ya no se utiliza en pacientes hipertensos, pues varios estudios han demostrado que el tratamiento médico puede reducir, retrasar o prevenir algunas de las secuelas de la hipertensión, y se ha propuesto que un método similar que emplee profilaxis secundaria temprana en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática podría tener un impacto favorable en la inexorable progresión de la insuficiencia cardíaca.

Las pruebas científicas que apoyan la hipótesis anterior se fundamentan en trabajos recientes vinculados con la remodelación ventricular. En modelos animales se ha estudiado en forma extensa el complejo proceso de dilatación miocárdica que se inicia con hipertrofia después de daño miocárdico discreto. En el hombre se ha observado que des-

Cuadro 60-1. Identificación de subgrupos de pacientes específicos con insuficiencia cardíaca

A. NYHA I-II	
	Uso profiláctico de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
B. NYHA II-III	
	Terapéutica de combinación: digital, diuréticos, vasodilatadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
C. NYHA III-IV	
	Terapéutica de combinación: agentes inotrópicos, trasplante

pues de infarto agudo del miocardio ocurre hiperplasia de células miocárdicas, formación de miofibrillas en serie y cambios en la matriz de colágena. Se desconoce la señal que inicia estos eventos celulares, pero tal vez se deba a factores neurohumorales periféricos y locales, tensión de la pared y condiciones de precarga.

Con el tiempo, una agresión inicial al miocardio puede progresar hacia un ventrículo hipertrofiado, dilatado y con escasa contracción, y a las conocidas secuelas de insuficiencia cardíaca avanzada. Este daño miocárdico progresivo puede ocurrir en ausencia de un evento isquémico adicional, aunque éste tal vez aceleraría la progresión.

Diversos estudios en animales han demostrado que ciertos medicamentos pueden prevenir la remodelación ventricular y mejorar la supervivencia. En ratas con infarto leve a moderado, el uso profiláctico de captopril no sólo redujo el tamaño del ventrículo izquierdo sino también la mortalidad. En modelos caninos de insuficiencia cardíaca se ha comprobado que los nitratos y los inhibidores de la ECA reducen la hipertrofia esperada. Dos estudios revelaron que el uso temprano de inhibidores de la ECA tiene efecto benéfico sobre la función y dilatación ventriculares en humanos.

Pfeiffer y Sharpe administraron captopril o placebo al azar a sobrevivientes de infarto agudo del miocardio que presentaban una fracción de eyección disminuida. Después de un año, los sujetos tratados con captopril presentaban volúmenes ventriculares más bajos (medidos por ventriculografía o ecocardiografía).

En el estudio de prevención SOLVD se utilizó el mismo diseño experimental, excepto la restricción a pacientes con fracción de eyección $\leq 35\%$, pero sin tratamiento para insuficiencia cardíaca clínicamente aparente. Después de seguimiento promedio de 37.4 meses hubo 334 defunciones en el grupo placebo, en comparación con 313 en el grupo tratado con enalapril. Aunque la reducción de la mortalidad por insuficiencia cardíaca no fue significativa hubo importante disminución en la primera hospitalización (36%) y al inicio del padecimiento que ameritara tratamiento farmacológico (37 por ciento).

El estudio SAVE fue similar al SOLVD, con excepción del método de elección de pacientes y el tratamiento. Todos los participantes habían sufrido infarto agudo del miocardio, tenían fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$ y fueron hospitalizados tres a 16 días después del evento. El medicamento utilizado fue captopril. Después de seguimiento promedio de 3.5 años ocurrieron 274 defunciones en el grupo placebo (24.6%) y 228 en el grupo tratado con el fármaco (20.6%), para una reducción de mortalidad estadísticamente significativa de 17% por todas las causas. Más aún, la hospitalización y el inicio de insuficiencia cardíaca sintomática se redujeron de manera significativa en los pacientes tratados con captopril.

En el Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS II) se analizó a pacientes con infarto agudo del miocardio a las primeras 24 horas del evento mediante placebo o enalaprilat al azar seguidos de enalapril oral. Los resultados fueron negativos, tal vez por seguimiento demasiado corto, ya que el estudio SAVE demostró que los beneficios del captopril eran evidentes después del primer año posinfarto. Es más, el uso temprano de un vasodilatador puede ser nocivo, como se observó mediante el uso de nitroglicerina.

Las investigaciones anteriores han aportado datos importantes sobre la modificación de la naturaleza progresiva de la disfunción ventricular izquierda y la mortalidad característica de la insuficiencia cardíaca avanzada. Los trabajos posteriores diseñados para identificar las bases moleculares de estos cambios serán de gran trascendencia para otros tratamientos preventivos. La comprensión de todos estos adelantos representa un enorme reto para los internistas que atienden pacientes con insuficiencia cardíaca.

DISFUNCION VENTRICULAR SISTOLICA IZQUIERDA SINTOMÁTICA (PACIENTES DEL GRUPO B)

Diuréticos

Son la piedra angular en el manejo farmacológico de pacientes con insuficiencia cardíaca. La principal indicación para su uso es controlar el exceso de líquido extracelular, que en forma típica se manifiesta como congestión pulmonar, edema periférico o ascitis.

La agresión al miocardio puede progresar hacia un ventrículo hipertrofiado, dilatado y con escasa contracción, y a las secuelas de insuficiencia cardíaca avanzada

El uso de captopril en pacientes asintomáticos retrasa la aparición de los síntomas

Los diuréticos son la base en el manejo farmacológico de pacientes con insuficiencia cardíaca; la principal indicación para su uso es el control del líquido extracelular excesivo

La retención de sodio y agua por el riñón en la insuficiencia cardíaca se debe a gasto cardíaco disminuido; reducción del flujo sanguíneo renal y aumento de la fracción de filtración, entre otros aspectos

Estos signos se deben, en parte, a la ávida retención de sodio por el riñón, motivada por diversos cambios hemodinámicos y neurohumorales frecuentes en este síndrome.

Los siguientes factores contribuyen a la retención aumentada de sodio y agua por el riñón en pacientes con insuficiencia cardíaca: gasto cardíaco disminuido, reducción del flujo sanguíneo renal, aumento de la fracción de filtración, redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal hacia la médula, incremento de la actividad simpática renal, valores altos de hormona antidiurética y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

A pesar de la amplia aceptación de los diuréticos, éstos provocan una serie de efectos adversos a largo plazo; su administración en particular se vincula con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y se manifiesta con cifras elevadas de renina plasmática y angiotensina II. El aumento de angiotensina II incrementa la secreción de aldosterona, la cual promueve la retención de sodio y por lo mismo suele interferir con la acción diurética. La mayor vasoconstricción puede incluso tener un efecto de retroalimentación positiva, ya que aumenta la resistencia al vaciamiento ventricular y da lugar a mayor disfunción sistólica; esto podría contribuir a la vinculación observada entre el incremento de los valores de actividad y renina plasmática y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

El efecto de los diuréticos sobre el sistema renina-angiotensina puede bloquearse mediante la administración concomitante de inhibidores de la ECA. Con esta terapéutica combinada se logra el efecto deseado de los diuréticos y se inhibe el aumento de los valores de angiotensina II y aldosterona. Varios estudios clínicos han confirmado los importantes beneficios que se obtienen con esta combinación de fármacos, en comparación con el uso de diuréticos solos.

Consideraciones prácticas

Los pacientes con insuficiencia cardíaca leve que cursan con síntomas mínimos de edema o congestión pulmonar a menudo pueden ser tratados con dieta hiposódica y un diurético que no sea del grupo de los que actúan en el asa de Henle. Los sujetos con alteraciones hemodinámicas más notorias, hospitalizaciones frecuentes y síntomas más graves por lo regular requieren un diurético de asa. Cuando hay pérdida importante de potasio se puede agregar un diurético que retenga ese elemento.

La inhibición de receptores de aldosterona con espironolactona, en conjunto con la terapéutica estándar, reduce significativamente el riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca grave.

Aunque los diuréticos pueden controlar de manera eficaz el exceso de líquido extracelular, conviene destacar que deben combinarse con restricción de sodio en la dieta (la ingestión diaria total de sodio por lo general se limita a 2 500 mg). Cuando se logra mejorar la sintomatología en pacientes tratados con diuréticos, se puede disminuir la dosis hasta cifras de sostén; otra alternativa es utilizar dosis acordes con la normalización del pulso venoso yugular, que algunos autores consideran factor determinante para evitar la progresión hacia disfunción ventricular izquierda.

Por otro lado, algunos pacientes tienen signos y síntomas refractarios y se catalogan como resistentes al uso de diuréticos. En estos casos, primero hay que investigar si hay transgresión medicamentosa o dietética.

En los sujetos con edema periférico importante se utilizarán diuréticos por vía intravenosa, ya que el edema de la pared intestinal podría limitar su absorción si se administran por vía oral.

En otros pacientes se observa concentración inadecuada del diurético en la luz tubular, secundaria a disminución de la perfusión renal o bien a secreción tubular alterada. Una solución a estos casos podría ser la combinación de un diurético que actúe en el túbulo proximal y aumente la concentración de sodio y cloro en el asa de Henle, lo cual facilitaría la acción del diurético de asa.

En el tratamiento a largo plazo es fundamental vigilar los niveles de potasio, sobre todo con diuréticos que eliminan este ion. También debe valorarse la función renal, ya que este parámetro es muy sensible a los cambios hemodinámicos y a las hormonas vasoconstrictoras. Los diuréticos se vinculan con una larga lista de efectos adversos,

Los diuréticos pueden controlar con eficacia el exceso de líquido extracelular, pero deberían combinarse con restricción de sodio en la dieta

por lo que se recomienda manejar la dosis necesaria más baja para mantener la estabilidad clínica.

Digoxina

La digital inhibe la ATPasa de la bomba de sodio-potasio, lo que resulta en acumulación gradual de sodio intracelular y pérdida de potasio intracelular. El aumento de sodio intracelular activa el intercambio de sodio-calcio en la membrana del sarcolema e incrementa la entrada de calcio; la mayor disponibilidad de este elemento para el fenómeno de excitación-contracción ocasiona aumento de la contractilidad miocárdica.

El efecto inotrópico de la digital es bien conocido por la relación característica de Frank-Starling. Esta relación se deprime en la insuficiencia cardíaca y es más plana que la normal, de tal forma que el gasto cardíaco persiste subnormal a pesar de un aumento de la precarga.

Además de su acción inotrópica directa, la digital influye en la circulación por sus efectos sobre los reflejos simpáticos. Diversos estudios han demostrado que la digital sensibiliza los barorreceptores cardiopulmonares y del arco aórtico que están deprimidos en la insuficiencia cardíaca; esto ocasiona reducción neta de la actividad simpática y refuerza los mecanismos simpáticos mediados por barorreceptores.

Aunque la experiencia médica en general en cuanto al uso de digoxina en la insuficiencia cardíaca es positiva, a principios del decenio de 1980 hubo una controversia en relación con su eficacia clínica. Por ello debieran revisarse los datos más recientes de los estudios clínicos controlados con placebo, los cuales brindan evidencia científica firme para recomendar el uso de digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática.

En el estudio prospectivo aleatorio de insuficiencia ventricular y efecto de la digoxina (PROVED) se utilizó un diseño doble ciego en 88 pacientes que no tomaban inhibidores de la ECA. Después de 12 semanas, los pacientes que suspendieron la digoxina requirieron mayor dosis de diuréticos y hospitalización, en comparación con el grupo de sujetos que siguieron con digoxina; además, presentaban deterioro significativo de la tolerancia al ejercicio y la fracción de eyección.

DiBianco informó que 230 pacientes tratados con diuréticos fueron asignados al azar para recibir placebo, digoxina, milrinona o una combinación de ésta con digoxina. En comparación con el placebo, la digoxina redujo la incidencia de deterioro de la insuficiencia cardíaca (15 % frente a 47%), y aumentó de manera significativa el tiempo de ejercicio y la fracción de eyección. El efecto de la digoxina sobre el tiempo de ejercicio fue similar al de la milrinona, un fármaco con propiedades inotrópicas más potentes.

El Captopril-Digoxin Multicenter Research Group comparó la digoxina con el captopril en 300 pacientes tratados con diurético. En comparación con placebo, la digoxina incrementó de manera significativa la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y redujo el porcentaje de pacientes que requirieron hospitalización para manejo de la insuficiencia cardíaca (15% contra 20%, respectivamente). El captopril se relacionó con mejoría significativa de la clase funcional y el tiempo de ejercicio en comparación con placebo, en tanto que estos cambios no fueron significativos para la digoxina.

En el estudio RADIANCE se evaluó el efecto de la suspensión de la digoxina en 178 pacientes tratados con inhibidores de la ECA; durante las 12 semanas de la suspensión los síntomas de insuficiencia cardíaca empeoraron en 28 % de los pacientes a los que se retiró la digoxina, y sólo en 6% de los que continuaron con ella ($p = 0.05$). Además, hubo más hospitalizaciones de sujetos a los que se suspendió el fármaco por insuficiencia cardíaca y menor tolerancia al ejercicio. Estos datos sugieren que la terapéutica con digoxina produce efectos benéficos aun en pacientes tratados con inhibidores de la ECA.

Aunque no hay consenso en cuanto a la superioridad relativa de la digoxina o los inhibidores de la ECA, esto no ha sido relevante en la práctica clínica; como la digoxina y los inhibidores de la ECA tienen diferentes mecanismos de acción, la atención se ha centrado en la terapéutica triple (digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA), que se ha convertido con rapidez en el estándar para pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática.

El efecto inotrópico de la digital es bien conocido por su relación de Frank-Starling, que en la insuficiencia cardíaca se deprime y es más plana que la normal

Digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA (terapéutica triple) se han convertido en el estándar para pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática

La digoxina no se utilizará en pacientes con insuficiencia cardiaca debida a disfunción diastólica o isquemia miocárdica latente

A diferencia de lo que ocurre con los efectos de la digital sobre los parámetros clínicos de corto plazo, los efectos sobre la mortalidad no han sido convincentes debido a problemas metodológicos.

En conclusión, los datos acumulados de estudios controlados sugieren que la digoxina se relaciona con mejoría clínica importante, por lo que es parte integral del manejo médico de sujetos con disfunción ventricular izquierda sistólica e insuficiencia cardiaca significativa; sin embargo, no debería utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca debida a disfunción diastólica o isquemia miocárdica latente. Es más, no hay datos objetivos que apoyen el uso de la digital en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática.

Consideraciones generales

La práctica médica previa contemplaba en forma típica la impregnación con dosis totales de digoxina para alcanzar con mayor rapidez niveles terapéuticos; sin embargo, la mayoría de los pacientes puede iniciar con dosis de mantenimiento, las cuales varían entre 0.125 y 0.375 mg/día. Este fármaco se elimina sobre todo por el riñón, por lo que su dosis debe ajustarse a la función renal.

Quinidina, verapamil, diazepam y amlodarona incrementan los valores séricos de la digoxina

Hay gran variedad de interacciones medicamentosas que pueden influir en la eficacia y toxicidad de la digoxina; los fármacos que incrementan sus valores incluyen quinidina, verapamil, diazepam y amlodarona. En algunos pacientes es de gran utilidad medir los niveles séricos de digoxina para determinar concentraciones subterapéuticas. La toxicidad de la digoxina suele determinarse mediante diagnóstico clínico basado en manifestaciones cardíacas, y no sólo por los valores del medicamento.

Vasodilatadores

Un importante avance en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca es saber que la función de bomba depende de la resistencia contra la que se vacía el ventrículo

Uno de los avances más importantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca consiste en conocer que la función de bomba depende de manera crítica de la resistencia contra la que se vacía el ventrículo. Se sabe que los fármacos vasodilatadores que relajan las arteriolas periféricas desvían la curva de función ventricular hacia arriba y a la izquierda; el resultado final, en términos hemodinámicos, es aumento del gasto cardíaco sin cambio significativo de la presión arterial. Es más, los medicamentos que incrementan la capacitancia de la función venosa redistribuyen el volumen sanguíneo de los reservorios centrales a los periféricos, y así disminuyen los signos y síntomas secundarios a presiones cardíacas de llenado altas.

Se han efectuado múltiples estudios clínicos para investigar los mecanismos de acción, así como los efectos hemodinámicos sistémicos o regionales de diferentes vasodilatadores en sujetos con insuficiencia cardiaca. En el estudio V-HeFT se probó la hipótesis de que los pacientes tratados con vasodilatadores podrían prolongar la supervivencia en comparación con los tratados con placebo (se utilizaron prazosín, un bloqueador adrenérgico alfa, y combinación de hidralazina con dinitrato de isosorbida). Ambos regímenes terapéuticos se relacionaron con beneficio hemodinámico agudo manifestado por disminución de las presiones cardíacas de llenado y resistencia vascular periférica, así como aumento del gasto cardíaco. El estudio incluyó a 642 varones con capacidad reducida para el ejercicio (consumo de oxígeno menor de 25 ml/kg/min), índice cardiotorácico mayor a 0.55, disminución interna del ventrículo izquierdo ≥ 2.7 mm o fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 45\%$. Después de un periodo de seguimiento promedio de 2.3 años, la tasa de mortalidad acumulada fue de 25.6% en el grupo tratado con hidralazina y dinitrato de isosorbida, y 34.3% en el grupo placebo (reducción del riesgo de 34%; $p < 0.028$). La tasa de mortalidad para el grupo tratado con prazosín fue similar al grupo placebo.

El estudio V-HeFT fue el primero en demostrar que la terapéutica con vasodilatadores puede extender la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardiaca. El efecto benéfico de esta combinación se confirmó en el estudio V-HeFT II. Sin embargo, la acción de ambos fármacos depende de la dosis, y muchos pacientes no toleraron las dosis relativamente altas (160 mg de dinitrato de isosorbida y 300 mg de hidralazina)

utilizadas en el V-HeFT; es más, el enalapril mostró mayor beneficio sobre la sobrevida en comparación con la terapéutica combinada que se utilizó en el V-HeFT II.

Antagonistas del calcio

Estos medicamentos se han utilizado en sujetos con insuficiencia cardiaca porque tienen una acción vasodilatadora potente y pueden reducir la isquemia en pacientes con disfunción ventricular izquierda debida a enfermedad coronaria. Muchos estudios hemodinámicos han demostrado que la administración intensiva de antagonistas del calcio puede vincularse con reducción importante de la resistencia vascular periférica y aumento del gasto cardiaco; sin embargo, estos efectos hemodinámicos agudos no han sido uniformes, y podrían variar según la clase de antagonistas del calcio, y no se han relacionado con beneficios clínicos a corto y largo plazo.

Las respuestas nocivas en pacientes con insuficiencia cardiaca se atribuyen a diversos mecanismos que incluyen acción inotrópica negativa directa y estimulación neurohumoral. Los antagonistas del calcio, como nitrendipina, nicardipina, felodipina y amlodipina tienen mayor selectividad para efectos vasculares, por lo que se están evaluando en estudios multicéntricos.

Los antagonistas del calcio pueden estimular la liberación de neurohormonas en forma directa o indirecta mediante caída de la presión arterial. Resulta interesante que los niveles de aldosterona no se eleven, quizá por efecto directo sobre la glándula suprarrenal.

En conclusión, los antagonistas del calcio deberán utilizarse con mucha precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Los antagonistas del calcio deberán utilizarse con mucha precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Los inhibidores de la ECA son los vasodilatadores más utilizados en la práctica clínica; sin embargo, se desconocen los mecanismos exactos de sus beneficios clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca. Estos fármacos reducen la vasoconstricción mediada por angiotensina II y la secreción de aldosterona, pero aumentan los niveles de bradipina y disminuyen los efectos presinápticos de la angiotensina II en la liberación de norepinefrina; también inhiben la generación local de angiotensina I a partir de los sistemas de renina-angiotensina tisular (hística), que parecen mediar los efectos de la presión arterial en algunos modelos animales de hipertensión. Por último, su acción puede estar mediada por un efecto en la producción de óxido nítrico y otros factores relajantes derivados del endotelio.

Numerosos estudios prospectivos controlados con placebo han demostrado los efectos benéficos de los inhibidores de la ECA sobre la tolerancia al ejercicio, el equilibrio de sodio y agua, los síntomas y signos clínicos, la estimulación neurohumoral y la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca. Estudios más recientes han confirmado la hipótesis de que estos vasodilatadores también prolongan la sobrevida.

El estudio CONSENSUS asignó de manera aleatoria la administración de enalapril o placebo (además del tratamiento con digoxina, diuréticos y otros vasodilatadores) a 253 pacientes hospitalizados con síntomas comprendidos en la clase funcional IV. Al comparar el enalapril con el placebo se encontró una sobrevida significativamente mayor con el primero (36% frente a 52%).

El estudio V-HeFT II se diseñó para comparar el tratamiento combinado de dinitrato de isosorbida e hidralazina con enalapril. El grupo que recibió enalapril presentó a los dos años una tasa de mortalidad menor en comparación con el que recibió terapéutica combinada (18% contra 25%, reducción de 28%, $p = 0.016$).

El estudio SOLVD incluyó a 2 567 pacientes con fracción de eyección menor a 35 % que requerían tratamiento con digoxina y diuréticos. Después de seguimiento promedio de 41 meses, el número de defunciones fue significativamente mayor en el grupo que recibió placebo que en el grupo tratado con enalapril (150 contra 452, 16% de reducción). Además, el enalapril se vinculó con reducción significativa de 30% en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.

Los inhibidores de la ECA son los más utilizados en la práctica clínica, pero se desconocen sus mecanismos exactos en pacientes con insuficiencia cardiaca

la hipotensión es el problema más importante al iniciar la terapéutica con inhibidores de la ECA

Gran parte de los pacientes tratados con inhibidores de la ECA también requieren diuréticos; sin embargo, los inhibidores de la ECA disminuyen los niveles de aldosterona pero puede reducirse la dosis de diurético

Como el riesgo de tromboembolia y el beneficio de la terapéutica anticoagulante no son tan grandes como se pensaba, el tratamiento anticoagulante en pacientes con insuficiencia cardíaca debe evaluarse de manera individual

No es prudente el uso sistemático de antiarrítmicos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca

Consideraciones generales

La hipotensión es el problema más importante al iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA. En pacientes con sistema renina-angiotensina activado y niveles altos de angiotensina II es más común una respuesta hipotensiva acentuada. Como es difícil realizar estudios para renina plasmática activada y angiotensina II, los médicos clínicos aprovechan la estrecha correlación inversa entre la actividad plasmática de renina y la concentración sérica de sodio. Los sujetos con baja concentración sérica de sodio (menor de 130 meq/L) y los que presentan depleción de volumen son los más propensos a desarrollar hipotensión durante el comienzo del tratamiento.

La taquifilaxis (atenuación del efecto benéfico) no es un problema mayor durante la terapéutica de mantenimiento; sin embargo, la insuficiencia cardíaca y el sistema renina-angiotensina son procesos dinámicos influidos por muchos factores, como la ingesta de sodio. Los pacientes que ingieren mucho sodio con frecuencia desarrollan más edema. Por la consecuente supresión de actividad de la renina, los cambios hemodinámicos no son tan notorios al iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA, y podrían catalogarse como fracaso terapéutico.

La mayoría de los pacientes tratados con inhibidores de la ECA requieren también diuréticos. Sin embargo, los inhibidores de la ECA disminuyen los niveles de aldosterona, y con frecuencia puede reducirse la dosis de diurético. Los diuréticos que retienen potasio deben usarse con cautela por el riesgo de hiperpotasemia.

Muchos efectos adversos de los inhibidores de la ECA (como disgeusia, eritema, tos y proteinuria) son autolimitados o reversibles al suspender el medicamento. La insuficiencia renal es el efecto adverso más temido, aunque la incidencia informada es muy baja. Más que un efecto adverso en sí mismo, el aumento del nitrógeno ureico y la concentración de creatinina después de iniciar la terapéutica con inhibidores de la ECA suelen vincularse con el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos y diuréticos.

Tratamientos auxiliares

Anticoagulantes

En el pasado se aceptaba ampliamente que los pacientes con cardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca sintomática estuvieran anticoagulados en caso de no haber contraindicación específica. Esta recomendación se basaba en análisis retrospectivos que indicaban alta incidencia de embolias periféricas en pacientes no tratados con anticoagulantes (3.5/100 pacientes al año), en comparación con ausencia de embolias en pacientes con anticoagulación crónica. Sin embargo, estas nociones se han reconsiderado a la luz de recientes estudios multicéntricos. Como el riesgo de tromboembolia y el beneficio de la anticoagulación no son tan elevados como se pensaba, el tratamiento de anticoagulación en pacientes con insuficiencia cardíaca debe evaluarse de manera individual.

Agentes antiarrítmicos

Aunque muchos pacientes con insuficiencia cardíaca fallecen por disfunción ventricular izquierda progresiva, 35 a 50% de las muertes son súbitas, tal vez por taquiarritmias ventriculares. Por tal razón hay gran interés en el uso de agentes antiarrítmicos para reducir la incidencia de muerte súbita.

Las extrasístoles ventriculares frecuentes y la taquicardia ventricular no sostenida son constantes en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la falta de vinculación consistente quizá se deba a que las arritmias ventriculares pueden ser manifestación inespecífica de función ventricular izquierda disminuida, más que de un sustrato arrítmico específico. Hay varios factores adversos relacionados con el uso de agentes antiarrítmicos en sujetos con insuficiencia cardíaca: un número significativo de pacientes presentan un efecto proarrítmico definitivo; casi todos los antiarrítmicos pueden

deprimirla la función ventricular y empeorar la falla cardiaca, y por último el estudio CAST demostró que los agentes antiarrítmicos tipo I se relacionan con aumento de mortalidad total en pacientes con infarto agudo del miocardio reciente. Según los hallazgos anteriores, es prudente evitar el uso sistemático de terapéutica antiarrítmica convencional en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca.

Bloqueadores beta

De manera tradicional han estado contraindicados en sujetos con insuficiencia cardiaca debido a su acción inotrópica negativa; sin embargo, estudios clínicos y de laboratorio recientes han sugerido que tienen importante beneficio a corto y largo plazo en este grupo de pacientes.

Se sabe que el sistema nervioso simpático es activado en la insuficiencia cardiaca, y que esto se detecta por los valores y la cinética de la norepinefrina y los registros directos de los nervios; asimismo, que la activación simpática se relaciona de manera estrecha con la mortalidad. Con estos antecedentes, varios estudios clínicos han demostrado que la administración cuidadosa de bloqueadores beta puede mejorar la función ventricular, la hemodinámica, la clase funcional y la densidad de los receptores beta.

Sin embargo, aún no hay datos suficientes para recomendar el uso sistemático de bloqueadores beta en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Aunque hay varios estudios que demuestran que el uso de bloqueadores beta mejora la función ventricular, la hemodinámica y la clase funcional, no se dispone de datos suficientes para su amplia recomendación

Ejercicio físico

Algunos estudios clínicos sugieren que el ejercicio físico regular se relaciona con mejoría de los síntomas y el estado clínico de pacientes con insuficiencia cardiaca.

Agentes inotrópicos orales

En el decenio de 1990 se realizó un esfuerzo extraordinario para desarrollar agentes inotrópicos de administración oral para pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. A pesar de que los inhibidores de la fosfodiesterasa se relacionan con marcado beneficio hemodinámico agudo, la administración de milrinona a largo plazo se ha vinculado con aumento de mortalidad. Este efecto adverso se debe en especial a la acción de los inhibidores de la fosfodiesterasa mediada por incremento del AMP cíclico (cAMP).

La vasnarinona es un derivado de las quinolonas con escasa actividad inotrópica; un estudio controlado reciente demostró que reduce la morbilidad, mejora los síntomas y disminuye la mortalidad a 62% cuando se añade a la terapéutica convencional.

PACIENTES REFRACTARIOS O CON SIGNOS Y SÍNTOMAS PERSISTENTES DE INSUFICIENCIA CARDIACA (GRUPO C)

Uso de vasodilatadores intravenosos y agentes inotrópicos en la unidad de terapia intensiva

La indicación más frecuente es el tratamiento de la descompensación cardiaca y el síndrome de gasto cardiaco bajo caracterizado por fatiga, disnea, hipotensión, congestión pulmonar y falla orgánica múltiple. Para evaluar su eficacia se deben vigilar con cuidado los espectros clínico (estado mental, perfusión periférica, gasto urinario), hemodinámico (gasto cardiaco, presiones de llenado cardiaco, presión arterial) y bioquímico (función renal, oxigenación, y función hepática).

Nitroprusiato y nitroglicerina

Los vasodilatadores se indican por lo común para sujetos con insuficiencia cardiaca descompensada, sobre todo por su efecto para reducir las condiciones de carga del

El vasodilatador intravenoso más popular es el nitroprusiato por su efecto equilibrado sobre los sistemas venoso y arterial

ventrículo izquierdo. Los fármacos que aumentan la capacitancia venosa redistribuyen el volumen intravascular y disminuyen las presiones de llenado cardíaco, en tanto que los medicamentos que aumentan la capacitancia arterial incrementan el gasto cardíaco. El nitroprusiato es el vasodilatador intravenoso más popular por su efecto equilibrado sobre los sistemas venoso y arterial; se puede iniciar con 15 a 20 mg/mln y aumentar 20 mg/mln cada 5 a 10 mln hasta lograr el efecto deseado. El factor limitante para incrementar la dosis es la hipotensión; otros efectos adversos son toxicidad por tiocianatos y metahemoglobinemia. Una vez alcanzada la respuesta hemodinámica deseada, el efecto por lo general es estable y el paciente tolera bien la administración intravenosa continua durante dos a cinco días.

La nitroglicerina se utiliza con menor frecuencia porque sus efectos se limitan sobre todo a la capacitancia venosa; sin embargo, está indicada cuando hay posibilidad de isquemia miocárdica. La administración por vía intravenosa se inicia con 20 mg/mln y se aumenta la dosis hasta lograr la reacción deseada. Los efectos adversos incluyen cefalea y náuseas. Puede desarrollarse tolerancia vascular durante la aplicación continua.

Dobutamina y dopamina

La dobutamina reduce la presión de llenado ventricular izquierdo, a diferencia de lo que ocurre con la dopamina, tal vez por una combinación de mejor función ventricular y venodilatación

Los agonistas adrenérgicos beta aumentan la formación de cAMP, que resulta de una concentración elevada de calcio para las proteínas contráctiles. En comparación con dopamina e isoproterenol, los efectos beta selectivos de la dobutamina producen mejor volumen/látido con menor efecto cronotrópico. A diferencia de lo que ocurre con la dopamina, la dobutamina reduce la presión de llenado ventricular izquierda, tal vez por una combinación de mejor función sistólica ventricular izquierda y venodilatación. La administración intravenosa de dobutamina se inicia por lo general con 2.5 mg/mln, con incrementos de 2.5 mg hasta lograr el efecto hemodinámico deseado. La acción inicia después de dos o tres minutos y alcanza su efecto máximo a los 10 minutos, aproximadamente.

La dobutamina tiene una vida media aproximada de 2.5 minutos; es metabolizada por la enzima catecolmetiltransferasa y excretada por vía renal. Sus efectos adversos más comunes son taquicardia, hipertensión, hipotensión y arritmias.

La dopamina tiene diversos efectos hemodinámicos dependientes de la dosis. Con dosis pequeñas de 3 a 4 mg/kg/mln se activan los receptores dopaminérgicos y renales postsinápticos, lo que causa aumento del flujo sanguíneo renal, diuresis y natriuresis. Con dosis de 4 a 8 mg/kg/mln se activan los adrenorreceptores beta, lo que provoca contractilidad y gasto cardíaco altos. Con dosis mayores de 8 mg/kg/mln hay vasoconstricción por activación de los receptores alfa vasculares.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Amrinona y milrinona aumentan el inotropismo, ya que inhiben la degradación del cAMP intracelular; ambos fármacos tienen acción inotrópica y vasodilatadora

La amrinona y la milrinona aumentan el inotropismo, ya que inhiben la degradación del cAMP intracelular. Como ambos fármacos tienen acción inotrópica y vasodilatadora, el perfil hemodinámico se caracteriza por aumento del gasto cardíaco y disminución de las presiones de llenado.

La amrinona se administra en dosis de impregnación de 0.75 mg/kg/mln. Sus efectos adversos son arritmias (3%), trombocitopenia (2%), dolor abdominal (2%), fiebre

Cuadro 60-2. Criterios de selección para trasplante cardíaco

1. Fracción de eyección ventricular izquierda menor de 35%
2. Completar el tratamiento médico máximo (digital, diurético, vasodilatadores)
3. Síntomas intolerables y refractarios
4. Falta de factores reversibles (isquemia, daño valvular)
5. Esperanza de supervivencia a un año menor de 50%

Cuadro 60-3. Datos clínicos relacionados con mal pronóstico o capacidad funcional deficiente

1. Consumo máximo de oxígeno < 14 ml/kg/min	8. Inicio de fibrilación auricular
2. Norepinefrina plasmática > 600 pg/ml	9. miocardiopatía dilatada familiar
3. Caquexia, pérdida de peso progresiva	10. Deterioro de parámetros objetivos (función ventricular, hemodinamia, capacidad aeróbica)
4. Intolerancia a los vasodilatadores	
5. Inversión del ciclo vigilia-sueño	
6. Necesidad de apoyo inotrópico	
7. Descompensación cardiaca con eventos triviales	

(1 %) y anormalidades en las pruebas de función hepática. La mllrinona es más potente, por lo que se recomiendan dosis de impregnación de 50 fig/kg y administración intravenosa de 0.50µg /kg/mln.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa son útiles sobre todo en pacientes refractarios al tratamiento con agonistas adrenérgicos beta por la desensibilización de los receptores beta. Como la respuesta miocárdica al cAMP está intacta, es posible anticipar incremento de la respuesta máxima a los agonistas beta con la administración simultánea de un inhibidor de la fosfodiesterasa.

TRASPLANTE CARDIACO

Se considera que es un tratamiento bien establecido para pacientes con insuficiencia cardiaca terminal. Desde la introducción de la ciclosporina en 1984, la tasa de supervivencia a cinco años para quienes se someten a trasplante de corazón promedia 70 a 80% en la mayor parte de los centros especializados, en tanto que un grupo comparable de pacientes bajo tratamiento médico tiene una tasa de supervivencia de 20 a 30 por ciento.

Es importante revisar los criterios de selección de pacientes idóneos para referirlos en el momento apropiado (cuadro 60-2). Como estos criterios abarcan una amplia población de candidatos potenciales, se deberán contemplar otras características clínicas que denoten mal pronóstico a corto plazo o deficiente capacidad funcional (cuadro 60-3).

Aunque la insuficiencia cardiaca refractaria es la indicación más común de trasplante, con este recurso se han manejado de manera exitosa diversas condiciones que, no obstante, comprenden sólo un pequeño porcentaje de los trasplantes; es decir: a) angina de pecho refractaria en ausencia de anatomía adecuada para angioplastia o intervención quirúrgica; b) arritmias ventriculares que no se controlan con desfibrilador implantable y manejo médico; c) cardiopatía congénita incorregible; d) miocardiopatía hipertrófica, y e) miocardiopatía restrictiva.

En el cuadro 60-4 se mencionan las contraindicaciones de trasplante cardiaco que se observan en la mayor parte de los centros especializados.

El trasplante cardiaco se considera un tratamiento bien establecido para pacientes con insuficiencia cardiaca terminal

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilatation therapy on mortality in chronic congestive heart failure results of a veterans administration cooperative study. N Engl J Med 1986;314:1547.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:303.

Cuadro 60-4. Contraindicaciones para trasplante cardiaco

1. Más de 60 a 65 años de edad	6. Diabetes mellitus complicada
2. Hipertensión pulmonar	7. Neumopatía grave
3. Infección	8. Enfermedad vascular cerebral o periférica sintomática
4. Disfunción hepática/renal irreversible	9. Aceptación deficiente; alteración psicosocial
5. Enfermedades concomitantes, neoplasias	

- DiBianco R, Shebetai R, Kostuk W, et al. mllrinone Multicenter Trial Group. A comparison of oral mllrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989;320:677.
- Echt DS, Liebson PR, mltchell LB and the CAST investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arrhythmic Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781.
- PackerM, Gheorghiade M, Young JB, et al. On behalf of the RADIANCE study: randomised double-blind, placebo controlled withdrawal study of digoxin in patients with chronic heart failure treated with converting enzyme inhibitors (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1992;19:260A.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye, LA, et al. On behalf of the SAVE investigators: effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669.
- Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan D, et al. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:80.
- Pih B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patienis with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709.
- Sharpe N, Smlth H, Murphy J, et al. Treatment of patients with symptomatic left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1:255.
- Swedberg K, Emeroth P, Kjekshus J, et al. CONSENSUS trial study with severe heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990;82:1730.
- Swedberg K, Held P, Kjekshus J, et al. On behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of the early admnistration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678.
- The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mllld to modérate heart failure. *JAMA* 1988;259:539.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;32:685.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991 ;325:293.
- Young JB, Uretsky BF, Shahidi FE, et al. On behalf of the PROVED study investigator. Multicenter double-blind, placebo controlled randomised withdrawal trial of the efficacy and safety of digoxin in patients with mllld to modérate chronic heart failure not treated with converting enzyme inhibitions (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1992;19:259.

61 ■ Cardiopatía isquémica

Adolfo Chávez Negrete

ANGINA DE PECHO CRÓNICA ESTABLE

Definición

La angina es un malestar doloroso en el pecho o áreas adyacentes causada por isquemia mlocardica relacionada con alteraciones de la función, pero sin necrosis del mlocardio. Heberden la describió como una sensación de "estrangulamllento y ansiedad", pero también puede presentarse como dolor "constrictivo", "sofocación" o "pesantez" con localización retrosternal y posible irradiación a la cara interna del brazo izquierdo. Otros síntomas de la angina son disnea, fatiga y debilidad; puede ser desencadenada por ejercicio, emociones, actividad sexual o frustraciones. Cuando se presenta aun en reposo se denomlna "angina crónica inestable". El dolor típico anginoso dura pocos mlnutos; suele ceder con el reposo, al suspender la actividad física o bien con el uso de nitroglicerina.

Fisiopatología

La angina es resultado de isquemia miocárdica producto del desequilibrio entre los requerimientos y el abastecimiento de oxígeno. El ejercicio, el estrés o el simple incremento de la frecuencia cardíaca pueden desencadenar el dolor, ya que aumentan los requerimientos de oxígeno; en cambio, la vasoconstricción coronaria o la obstrucción del flujo coronario por una placa de ateroma son ejemplos de disminución del suministro de oxígeno.

El mecanismo que produce dolor cardíaco y de las vías nerviosas se conoce sólo parcialmente; sin embargo, algunas sustancias como adenosina, bradicinina, histamina y serotonina lo provocan cuando son liberadas por el tejido miocárdico isquémico. Las placas terminales de los receptores nerviosos no mielinizados se localizan en las fibras musculares cardíacas y alrededor de los vasos coronarios; viajan al plexo cardíaco y ascienden a los ganglios simpáticos localizados entre C7 y T4; se conducen a través de ganglios espinales, médula espinal y tálamo, y por último se ubican en la corteza cerebral.

La isquemia miocárdica se percibe en diferentes regiones del tórax, ya que los dermatomas corresponden a varios segmentos de la médula espinal, desde las raíces cervicales hasta el plexo braquial. Se desconoce por qué algunos sujetos no perciben el dolor, aunque se supone que la deservación vegetativa (como sucede en los pacientes diabéticos) es la explicación más plausible. Por otro lado, en individuos con elevado umbral al dolor puede ocurrir isquemia silenciosa.

El dolor se relaciona con mayor demanda miocárdica de oxígeno, generalmente por actividad física o emocional, o como resultado de vasoconstricción coronaria.

La angina se debe a isquemia miocárdica por desequilibrio entre los requerimientos y el abastecimiento de oxígeno; puede ser desencadenada por el ejercicio, el estrés o el simple incremento de la frecuencia cardíaca.

El dolor se relaciona con mayor demanda miocárdica de oxígeno generada por actividad física o emocional, o como resultado de isquemia miocárdica.

Datos epidemiológicos

De los pacientes con angina, 70% son varones entre el quinto y el séptimo decenio de la vida; en mujeres es más frecuente después de la menopausia. Por lo general hay algún factor de riesgo, como diabetes mellitus, hipertensión, obesidad o tabaquismo.

Exploración física

La exploración física a menudo es normal, aunque el paciente puede presentar algunos signos de los factores de riesgo vinculados, como xantelasma, lesiones dérmicas por secuelas de diabetes, nicotina en los dedos, enfermedad tiroidea, etcétera.

La presión arterial puede estar alta o aumentar durante la angina, lo mismo que la frecuencia cardíaca. La exploración del área precordial puede mostrar cardiomegalia, arritmias, tercero y cuarto ruidos, y soplos ocasionados por rotura de las cuerdas tendinosas valvulares.

Diagnóstico

Aunque el diagnóstico puede efectuarse mediante una historia clínica meticulosa, hay elementos auxiliares y de corroboración.

Los estudios de laboratorio aportan pocos elementos, ya que las enzimas cardíacas a menudo son normales durante los ataques de angina; sin embargo, pueden ayudar en el diagnóstico diferencial, sobre todo cuando se sospecha una enfermedad vinculada o de riesgo, como diabetes mellitus, hipertiroidismo o dislipidemia.

La telerradiografía de tórax suele ser normal, pero siempre hay que considerar posibles condiciones asociadas, como cardiomegalia (frecuente en la hipertensión arterial), valvulopatía, miocardiopatías o hipertensión pulmonar relacionada con tabaquismo.

El electrocardiograma en reposo puede ser normal hasta en 30% de los casos o presentar cambios poco específicos del segmento ST-T; sin embargo, esta alteración también puede observarse hasta en 8% de la población sana o en otras situaciones, como hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, anormalidades electrolíticas o administración de medicamentos antiarrítmicos.

Los estudios de laboratorio aportan pocos elementos al diagnóstico, ya que las enzimas cardíacas a menudo son normales durante los ataques de angina.

El ECC de esfuerzo no sólo ayuda a definir el diagnóstico, sino también a establecer un pronóstico, siempre y cuando pueda desencadenar el dolor anginoso o mostrar alteraciones del segmento ST-T

El ECG de esfuerzo no sólo ayuda a definir el diagnóstico, sino también a establecer un pronóstico, siempre y cuando pueda desencadenar el dolor anginoso o mostrar alteraciones del segmento ST-T con depresión mayor de 2 mm. Si el individuo alcanza 85 % o más de la frecuencia cardíaca inicial y no se observan cambios en el electrocardiograma, éste se considera negativo, pero no descarta por completo la existencia de alteración vascular coronaria.

El ECG de esfuerzo con talio-201 puede mostrar zonas hipoperfundidas aun con ECG normal; sin embargo, tiene una sensibilidad de 70 a 85% y especificidad de 50 a 60%, por lo que debe considerarse para los pacientes que se someterán a esa prueba.

La tomografía computada por emisión simple de fotones (SPECT, *single photon emission computed tomography*) proporciona una visión tridimensional de la lesión y aumenta la sensibilidad y la especificidad.

El ecocardiograma es útil en pacientes con angina crónica estable, ya que permite valorar (aun sin isquemia) la función del ventrículo izquierdo, así como establecer la relación con hipertrofia o enfermedad valvular. El ecocardiograma subsecuente al ejercicio incrementa la sensibilidad, ya que puede identificar isquemia regional por alteraciones en el movimiento de la pared.

En los pacientes con incapacidad física para realizar ejercicio se puede suscitar estrés miocárdico con ciertos medicamentos, como dipiridamol o dobutamina administrados por vía intravenosa.

La arteriografía es un procedimiento invasivo que debe considerarse como última opción. De los pacientes con angina sometidos a coronariografía, 25% presenta alteración de uno, dos o tres vasos con obstrucción superior a 70% de la luz.

Diagnóstico diferencial

Alteraciones esofágicas

El diagnóstico diferencial se establece sobre todo con alteraciones esofágicas, colecistitis y síndrome costochondral

Las más frecuentes son reflujo gastroesofágico y alteraciones de la motilidad esofágica, como acalasia, pero ésta se vincula casi siempre con la ingesta de alimentos.

Colecistitis

En ocasiones el dolor producido por coledocolitiasis puede confundirse con el anginoso, pero aquél se produce por obstrucción de la vía biliar y su presentación es más prolongada (dos a cuatro horas); por lo general se irradia hacia la espalda o la escápula derecha, o se localiza en el hipocondrio derecho. Suele acompañarse de náuseas y vómito, y casi siempre hay antecedentes de ingestión copiosa de alimentos o bebidas.

Síndrome costochondral

En 1921, Tietze describió un síndrome caracterizado por dolor y entumecimiento de la pared anterior del tórax, ocasionado por inflamación de los cartílagos costales. La digitopresión sobre alguna de las articulaciones condroesternales es la clave para identificar esta entidad, referida con frecuencia por el paciente como dolor anginoso.

Tratamiento

Para el tratamiento se deben considerar los factores de riesgo coronario y establecer modificaciones al estilo de vida

Deben considerarse los siguientes aspectos:

1. Identificación y tratamiento de las enfermedades vinculadas con la angina.
2. Reducción de los factores de riesgo coronario.
3. Medidas generales y modificaciones al estilo de vida.
4. Manejo farmacológico.
5. Angioplastia o cirugía coronaria.

Tratamiento de las enfermedades vinculadas con la isquemia

Diversos trastornos pueden precipitar la isquemia al incrementar la demanda de oxígeno; p. ej., anemia, sobrepeso, fiebre o infecciones, taquicardia y algunos fármacos, como anfetaminas e isoproterenol, y cocaína.

Reducción de los factores de riesgo coronario

Los padecimientos que deben tratarse para disminuir el riesgo coronario son hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia y descontrol de la glucemia en la diabetes mellitus. Recientemente empezó a considerarse como factor de riesgo la menopausia sin sustitución hormonal.

Medidas generales y modificaciones al estilo de vida

Después del cuadro anginoso, el paciente deberá adoptar medidas casi iguales a las recomendadas para el infarto del miocardio; es decir, disminuir la actividad extenuante o de estrés laboral; evitar la exposición al frío o el ejercicio excesivo, hábitos dietéticos encaminados a la reducción de peso, y otras más.

Terapéutica específica

Los medicamentos más utilizados en el control de la angina son los nitratos. Su acción consiste en relajación del músculo liso vascular y redistribución del flujo sanguíneo con vasodilatación de la red venosa, lo que disminuye el retorno venoso al corazón (precarga) y la tensión de la pared ventricular. Cuando los nitratos ingresan en el músculo liso vascular se convierten en óxido nítrico; éste activa el GMP cíclico y produce vasodilatación. Los nitratos más utilizados en clínica son nitroglicerina sublingual o intravenosa y dinitrato de isosorbida.

Los medicamentos útiles en el tratamiento son nitratos, bloqueadores adrenérgicos beta y antagonistas del calcio

Los bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta son el fundamento del tratamiento de la angina crónica; cuatro de ellos fueron aprobados por la FDA de Estados Unidos para ese fin: atenolol, propranolol, metoprolol y nadolol. Su mecanismo de acción consiste en inhibición competitiva de las catecolaminas, lo que disminuye la frecuencia cardíaca y la contractilidad, y así reduce la necesidad miocárdica de oxígeno. Las dosis varían según la respuesta individual, pero en general se acepta que una terapéutica óptima reduce la frecuencia cardíaca de reposo entre 50 y 60 latidos/minuto.

Los antagonistas del calcio inhiben el movimiento del ion calcio a través de los canales lentos de la membrana del músculo cardíaco. Hay tres clases principales de estos fármacos: dihidropiridinas (nifedipina), fenilalquilaminas (verapamil) y benzodiazepinas (diltiazem). El efecto terapéutico que se busca con este grupo heterogéneo de medicamentos es disminuir las demandas de oxígeno del miocardio, sobre todo en aquellos pacientes que padecen vasospasmo, como en la angina variante de Prinzmetal.

Angioplastia y cirugía coronaria

La angioplastia coronaria es un procedimiento que debe elegirse con mucho cuidado para pacientes con angina crónica estable. Un candidato potencial es un individuo menor de 70 años de edad con un solo vaso afectado, estenosis inferior a 90%, sin historia de insuficiencia cardíaca y con fracción de expulsión superior a 40 por ciento.

La cirugía de puente coronario es una alternativa que debe considerarse cuando el tratamiento médico, la complejidad de las lesiones vasculares y la evolución de la angina no han mejorado la calidad de vida del paciente o indican que puede desembocar en infarto del miocardio si no hay revascularización.

ANGINA INESTABLE

Definición

Angina inestable es la presencia de dolor precordial no relacionado con el ejercicio, que puede tener o no tener antecedentes de infarto del miocardio

La angina inestable puede definirse como la presencia de dolor precordial no relacionado con el ejercicio, y puede tener o no tener antecedentes de infarto del miocardio. Según su gravedad, suele clasificarse de la siguiente manera:

Clase I. Suele iniciar en forma grave y acelerada, y por lo general cursa los dos primeros meses sin dolor durante el reposo.

Clase II. Incluye a los pacientes con angina de reposo de dos meses de evolución, pero que no la han padecido en las últimas 48 horas.

Clase III. Abarca a los pacientes que han experimentado angina de reposo en las últimas 48 horas.

La angina inestable también se puede clasificar según las circunstancias clínicas que la rodean como:

Clase A. Angina inestable secundaria. El dolor se desencadena por circunstancias secundarias, como taquicardia, infecciones, fiebre, anemia, insuficiencia respiratoria, etcétera.

Clase B. Angina inestable primaria. Ocurre en ausencia de cualquier evento externo identificable.

Clase C. Angina inestable posinfarto. Se presenta durante las dos semanas posteriores a un infarto.

Fisiopatología

En cierta forma, la angina inestable es más delicada que la estable, ya que los límites entre el aporte y la demanda de oxígeno son más estrechos, lo que indica una lesión de mayor gravedad. En ciertos casos se ha demostrado que la vasoconstricción coronaria y la agregación plaquetaria son más frecuentes, lo que puede precipitar infarto del miocardio.

En estudios experimentales se ha observado que la fisura o rotura de la placa desencadena la agregación plaquetaria y la formación del trombo. Hay pruebas suficientes de incremento sérico en la concentración del inhibidor-1 del activador de plasminógeno (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*), además de activación de los receptores adrenérgico alfa-2 y plaquetario, lo que favorece la agregación.

Se ha comprobado agregación plaquetaria en casos de fisura o rotura de la placa, lo que desencadena la agregación y la formación del trombo

Manifestaciones clínicas

El dolor precordial tiene características semejantes al de la angina clásica, pero en general suele ser más intenso

El dolor precordial tiene características semejantes a las de la angina clásica, pero en general suele ser más intenso; su duración es más prolongada e incluso puede despertar al sujeto. El reposo sólo proporciona alivio temporal y se acompaña de diaforesis, náuseas, vómito, palpitaciones o disnea. La exploración física no es sustancialmente diferente a la de la angina estable; en ocasiones se encuentran un tercer y un cuarto ruidos.

Diagnóstico

Si las enzimas cardíacas normales se elevan, por definición se apoya el diagnóstico de infarto del miocardio

Igual que en la angina estable, los estudios de laboratorio sólo pueden corroborar la sospecha diagnóstica de alguno de los factores de riesgo vinculados, como dislipidemia o diabetes mellitus. Los valores de enzimas cardíacas se mantienen normales, y si están aumentados por definición apoyan el diagnóstico de infarto del miocardio.

Electrocardiograma

Con frecuencia se observan desviaciones del segmento ST (elevación o depresión) o inversiones de la onda T, pero ambas desaparecen al disminuir la sensación dolorosa; si persisten más de 12 horas, se debe sospechar la presencia de infarto no Q. Cuando hay

sospecha de angina inestable, pero ésta no se ha podido corroborar con ECG de reposo, se puede recurrir a vigilancia electrocardiográfica continua (Holter), que ayuda a detectar más de 85% de los casos.

Arteriografía coronaria

De los pacientes con angina inestable de larga evolución, 40% puede presentar enfermedad de tres vasos, 20% de dos vasos, 20% de la coronaria izquierda, 10% lesión de un solo vaso y 10% cursa sin obstrucciones críticas.

En los pacientes con angina inestable de larga evolución puede ocurrir enfermedad de tres vasos, de dos vasos, de la coronaria izquierda o lesión de un solo vaso

Ecocardiograma

La función ventricular por lo general está preservada, excepto en pacientes con infarto previo; sin embargo, después de los episodios de isquemia pueden observarse áreas de acinecia con caída del volumen/latido.

Tratamiento

La angina inestable es un padecimiento grave. Deberá considerarse el reposo en cama y la hospitalización del paciente, así como evitar el estrés; si es posible, se le proporcionará oxígeno por vía nasal. Hay que disminuir las demandas de oxígeno del miocardio y tratar la fiebre, la anemia y las enfermedades concurrentes.

Los nitratos son la base del tratamiento medicamentoso; pueden administrarse en forma tópica, oral, sublingual o intravenosa, según la gravedad del cuadro. La nitroglicerina intravenosa se administra en dosis de 5 a 10 µg/mln hasta que ceda el dolor, y después se alterna por otra vía.

Los nitratos son la base del tratamiento medicamentoso administrados en forma tópica, oral, sublingual o intravenosa

Los bloqueadores beta deben administrarse a todos los pacientes con angina inestable. La dosis debe ajustarse igual que en la angina estable para mantener una frecuencia cardíaca de 50 a 60 latidos/mlnuto.

Los bloqueadores beta se administran a todos los pacientes con angina inestable y la dosis debe ajustarse para mantener una frecuencia cardíaca de 50 a 60 latidos/mlnuto

No se ha demostrado que los antagonistas del calcio prevengan el infarto en estos sujetos, en especial las dihidropiridinas de acción corta (nifedipina); por ello son medicamentos de segunda elección y sólo están indicados cuando hay hipertensión arterial vinculada. Deben utilizarse en presentaciones de liberación prolongada.

Como la agregación plaquetaria desempeña una función importante en este grupo de pacientes, la administración de aspirina debe iniciarse apenas se sospeche la presencia de angina inestable. Mediante un estudio multicéntrico se demostró que este fármaco reduce hasta en 50% la ocurrencia de infarto en estos casos; la dosis recomendada es de 160 a 325 mg/día. Cuando hay contraindicación para el uso de aspirina debe considerarse la administración de ticlopidina en dosis de 250 mg dos veces al día.

La agregación plaquetaria tiene una importante función en este grupo de pacientes, por lo que la administración de aspirina debe iniciarse ante la sospecha de angina inestable

La heparina ha demostrado eficacia en este grupo de pacientes; su administración debe iniciarse con un bolo de 80 U/kg, y continuarse por vía intravenosa constante en dosis de 18 U/kg/h para mantener un tiempo parcial de tromboplastina activado entre 45 y 70 segundos. La heparina de bajo peso molecular no ha mostrado mayor utilidad que la heparina no fraccionada en el tratamiento de esta entidad.

Los agentes trombolíticos no han demostrado beneficio alguno, a pesar de la importante función que desempeña el trombo en la angina inestable.

Con el tratamiento médico establecido, más de 80% de los pacientes mejoran en un periodo de 48 horas. Los sujetos con prevalencia de la sintomatología que muestran cambios persistentes en el electrocardiograma o enzimas miocárdicas de necrosis en las pruebas de laboratorio deben someterse a cateterismo cardíaco para evaluar la necesidad de angioplastia o revascularización coronaria.

Los pacientes con sintomatología a pesar de tratamiento adecuado deben someterse a cateterismo para evaluar la necesidad de angioplastia o intervención quirúrgica

ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL

Introducción

En 1959, Prinzmetal describió un síndrome caracterizado por dolor precordial secundario a isquemia relacionado con cambios electrocardiográficos del segmento ST, casi

La angina variante es ocasionada por espasmo coronario que ocurre en ausencia de cualquier enfermedad del miocardio y puede producir isquemia o necrosis miocárdica

Los sujetos con angina de Prinzmetal por lo general son jóvenes, sin otro factor de riesgo coronario que el tabaquismo; el dolor característico en estos casos se acompaña de síncope y arritmias

exclusivo de reposo pero que no es precipitado por ejercicio ni estrés emocional. Este síndrome, también conocido como angina variante, puede vincularse con infarto agudo del miocardio, arritmias como taquicardia o fibrilación ventricular, y muerte súbita.

Hoy se sabe que la angina variante es ocasionada por espasmo coronario que por lo general ocurre en ausencia de cualquier enfermedad del miocardio y puede producir isquemia o necrosis miocárdica. El mecanismo está aún en discusión, pero en general se piensa que se relaciona con una respuesta anormal de la pared arterial de los vasos coronarios, en particular los adyacentes a una placa ateromatosa.

Los nitratos pueden resolver el cuadro clínico, aunque algunas veces se requieren en grandes dosis.

Manifestaciones clínicas

Los sujetos con angina de Prinzmetal por lo general son jóvenes, sin otro factor de riesgo coronario que el tabaquismo, casi siempre intenso. El dolor característico de la angina se presenta en estos casos con síncope y arritmias; aparece entre la media noche y las 8:00 a.m., y no tiene un patrón relacionado con ejercicio o reposo.

Diagnóstico

Se fundamenta en demostrar el desnivel del segmento ST en el electrocardiograma cuando ocurre el dolor, sobre todo si se relaciona con arritmias ventriculares. La prueba de esfuerzo tiene valor limitado, ya que este síndrome se presenta con frecuencia en sujetos sin oclusiones importantes en las coronarias.

Ecocardiograma

Por lo general es normal. Sólo encuentra anomalías en la función ventricular cuando ocurre espasmo coronario durante el estudio.

Arteriografía

El signo arteriográfico característico de la angina variante es el espasmo de la arteria coronaria proximal con isquemia subsecuente, alteración que por lo general puede observarse cerca de una placa ateromatosa.

Con frecuencia se ha utilizado la prueba de ergonovina (un vasoconstrictor adrenérgico alfa) cuando se sospecha la presencia de este síndrome, pero la arteriografía no demuestra la alteración. Este medicamento, en dosis de 0.05 a 0.40 mg, provoca vasoconstricción coronaria y en algunas ocasiones isquemia, por lo que debe usarse con mucha precaución.

Tratamiento

El tratamiento debe iniciarse con la suspensión inmediata del tabaquismo; deben administrarse nitratos y bloqueadores beta, y evitar el uso de aspirina

Si el tratamiento médico no logra la remisión esperada, puede efectuarse angioplastia, pero sólo cuando haya lesión obstructiva proximal

El tratamiento debe iniciarse con la suspensión del tabaquismo. También se administrarán nitratos, ya que la angina variante responde bien a los vasodilatadores, que incluso pueden prevenir su recurrencia. Los bloqueadores beta son benéficos para estos pacientes; se recomienda administrarlos durante periodos prolongados. Asimismo, el prazosín, un bloqueador adrenérgico alfa, ha demostrado buenos resultados. Debe evitarse el uso de aspirina, pues se ha demostrado que incrementa los ataques anginosos, quizá porque inhibe la biosíntesis de la prostaciclina, un vasodilatador natural coronario.

Si el tratamiento médico no logra la remisión esperada puede efectuarse angioplastia, pero sólo cuando haya lesión obstructiva proximal.

Pronóstico

La sobrevida de estos pacientes a cinco años es mayor que 97%. El pronóstico es malo sólo cuando se relaciona con arritmias.

ISQUEMIA CORONARIA SILENCIOSA O ASINTOMÁTICA

Introducción

Hay dos formas de isquemia miocárdica asintomática: la tipo I, que se presenta en pacientes con arteriografía coronaria grave que no han padecido angina, y la tipo II, que ocurre en sujetos con alguna forma de angina (crónica, inestable o variante), que cuando se someten a vigilancia electrocardiográfica continua (Holter) manifiestan episodios isquémicos asintomáticos.

En un estudio realizado en Framingham, 50% de los pacientes admitidos por infarto del miocardio no presentaron angina.

Fisiopatología

No se sabe por qué algunos pacientes o episodios permanecen asintomáticos ante un evento isquémico, aunque se han propuesto algunas teorías, como incremento del umbral de dolor y trastornos de neuropatía autonómica semejantes a los que ocurren en sujetos diabéticos.

Se ignora por qué algunos pacientes o episodios permanecen asintomáticos ante un evento isquémico, aunque se han propuesto algunas teorías, como incremento del umbral de dolor y trastornos de neuropatía autonómica

Diagnóstico

El uso cada vez más frecuente de electrocardiografía ambulatoria ha permitido una mejor apreciación de la isquemia silenciosa. Se ha establecido que tanto la frecuencia cardíaca como la presión arterial permanecen sin cambio en los cuadros isquémicos, de tal forma que la causa fundamental parece ser un aumento en la demanda de oxígeno.

Con el uso del sistema Holter puede detectarse depresión transitoria del segmento ST de 0.1 mv o mayor de 30 s. La prueba de esfuerzo puede identificar a estos sujetos, aun cuando se realice por otros motivos. La coronariografía también es de utilidad, ya que permite definir con mayor precisión las alteraciones condicionadas por la isquemia.

Tratamiento

Los medicamentos indicados para la isquemia sintomática también son eficaces para la isquemia silente; esto es, nitratos, bloqueadores beta y bloqueadores del calcio. La combinación de bloqueadores beta y bloqueadores del calcio ha mostrado mayor eficacia que su administración en forma individual.

Los medicamentos indicados para la isquemia sintomática también son eficaces para la isquemia silente

Pronóstico

El pronóstico de la angina asintomática y la sintomática depende de los hallazgos realizados en la arteriografía coronaria.

LECTURAS RECOMENDADAS

- De Servi S, Arbustini E, Marsico F, et al. Correlation between clinical and morphologic findings in unstable angina. *Am J Cardiol* 1996;77:128.
- Maseri A. Medical therapy of chronic stable angina pectoris. *Circulation* 1990;82:2258.
- Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80:410.
- Crea F, Kasji JC, Masori A, et al. Key references on coronary artery spasm. *Circulation* 1994;89:2442.

62 ■ Infarto del miocardio

Adolfo Chávez Negrete

INTRODUCCIÓN

Desde hace tres decenios, el infarto del miocardio es la principal causa de muerte en los países desarrollados. En 1990, en Estados Unidos se atribuyeron a este padecimiento 500 mil muertes; sin embargo, debido a la disminución de los factores de riesgo, el tratamiento oportuno y el nuevo régimen terapéutico, la prevalencia anual declinó 25 % de 1985 a 1990 (41 % en la forma intrahospitalaria y 17% en la ambulatoria).

DEFINICIÓN

El infarto del miocardio puede definirse como la presencia de por lo menos dos de las siguientes anomalías: dolor precordial similar al de la angina de pecho; alteraciones electrocardiográficas, como anomalías del segmento ST y la onda T compatibles con isquemia; onda Q característica de necrosis, e incremento de las enzimas cardíacas, como CPK-MB, troponina o sólo mloglobina.

DIAGNOSTICO

El infarto del miocardio consiste en la presencia de por lo menos dos de las siguientes anomalías: dolor precordial similar al de angina de pecho; alteraciones electrocardiográficas; onda Q característica de necrosis, e incremento de las enzimas cardíacas

El dolor precordial más intenso y prolongado que el de la isquemia es el síntoma más frecuente en sujetos con infarto del miocardio, con irradiación a los brazos sobre todo al izquierdo

El síntoma más frecuente en sujetos con infarto del miocardio es dolor precordial más intenso y prolongado que el de la isquemia, localizado en la cara anterior del tórax o el epigastrio, con irradiación a los brazos (sobre todo el izquierdo) hasta en 30% de los casos, aunque no es raro que se irradie a cuello, mandíbulas y espalda. Más de 50% de los pacientes tienen antecedentes de algún tipo de angina, y 15 a 20% presentan infarto sin dolor.

El dolor suele acompañarse de diaforesis, ansiedad, náuseas y vómito; por causas circadianas se presenta con mayor frecuencia en las mañanas, cuando aumentan algunos factores precipitantes como presión arterial, agregación plaquetaria, hematócrito y otros.

En la exploración física puede detectarse a un individuo ansioso, con facies dolorosa, palidez y piel fría. Según la zona del infarto, el paciente puede manifestar hiperactividad simpática (taquicardia, hipertensión o ambas) si la localización es anterior, o hiperactividad parasimpática (bradicardia, hipotensión o ambas) cuando es inferior. La auscultación puede revelar arritmia, sobre todo cuando el infarto es de localización inferior, y frote pericárdico cuando es transmural.

Las alteraciones electrocardiográficas tienen sensibilidad de 50 a 80% y pueden ocurrir tres cambios en secuencia: isquemia, lesión e infarto

Lamentablemente, las alteraciones electrocardiográficas tienen sensibilidad de 50 a 80%; pero si están presentes ocurren tres cambios en secuencia: isquemia, lesión e infarto, que pueden identificarse por alteraciones en la onda T, el segmento ST y el complejo QRS, respectivamente (fig. 62-1).

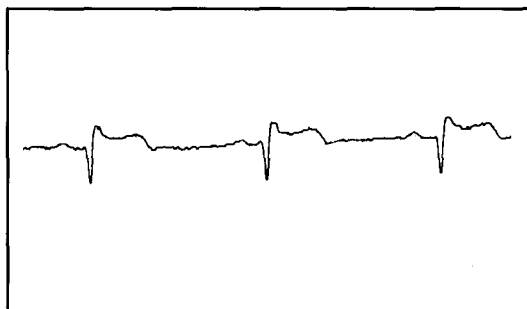


Fig. 62-1. Alteraciones en la onda T, el segmento ST y el complejo QRS.

El infarto transmural se diagnostica por la presencia de onda Q y pérdida de la onda R, en tanto que el no transmural presenta supradesnivel o infradesnivel del segmento ST con inversión de la onda T, que a menudo se observa acumulada y con ramas simétricas. Estos cambios perduran hasta que se recupera la zona lesionada, y en los días posteriores se observa retorno a la línea isoelectrica y sólo permanece la onda Q (fig. 62-2).

Inmediatamente después de la necrosis se liberan enzimas miocárdicas en grandes cantidades; su cuantificación adecuada puede ayudar al diagnóstico de infarto del miocardio cuando el dolor precordial y el ECG suscitan dudas. La enzima más utilizada en el diagnóstico de infarto del miocardio es la mloglobina de creatinfosfocinasa (CPK-MB), la cual aumenta sus valores, según el tamaño del infarto, a las ocho a 24 horas después de ocurrido éste, para regresar a valores séricos normales en las 48 a 72 horas posteriores a su inicio. Debe considerarse el diagnóstico diferencial con otras mlopatías, como mlositis, cardioversiones eléctricas, toracotomía y otros daños musculares traumáticos que incrementan la creatinfosfocinasa. Recientemente, la troponina T y la troponina I mostraron mayor sensibilidad y especificidad durante la lesión en el infarto del miocardio, lo que facilita el diagnóstico y el tratamiento oportuno con fibrinolíticos.

La mloglobina, una proteína transportadora de hemoglobina con altas concentraciones en miocardio, suele aparecer más temprano y tener mayor sensibilidad y especificidad que la CPK-MB, ya que aumenta a partir de la segunda hora y tiende a desaparecer a las ocho o 12 horas posteriores; sin embargo, por el alto costo y complejidad de procesamiento, en comparación con la troponina, ha dejado de utilizarse para el diagnóstico temprano de infarto del miocardio y su uso se ha reservado sólo para el diagnóstico de infarto perioperatorio.

La gammagrafía con ^{99m}Tc puede apoyar el diagnóstico, pero su positividad ("puntos calientes") se logra al segundo o tercer día posterior al infarto. Otra técnica que puede ser de utilidad es la ecocardiografía, ya que muestra anomalías en el movimiento de las paredes del ventrículo o del tabique; sin embargo, esto no revela si el infarto es reciente o antiguo, aunque puede identificar la presencia de aneurismas o trombos intracavitarios.

Con relación al dolor, el diagnóstico diferencial debe hacerse con pericarditis, tromboembolia pulmonar, disección aórtica o costochondritis.

TRATAMIENTO

El infarto del miocardio es ocasionado en la mayor parte de los casos por oclusión trombótica de alguno de los vasos coronarios, precipitada por rotura o fragmentación de una placa ateromatosa. En la actualidad se utilizan varios métodos para la recanalización del vaso.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado que los agentes trombolíticos (como la estreptocinasa o el activador tisular [histico] del plasminógeno obtenido por recombinación de DNA) pueden disminuir la mortalidad hospitalaria hasta en 50%, siempre y

Inmediatamente después de la necrosis se liberan enzimas miocárdicas en grandes cantidades, y su cuantificación adecuada puede ayudar al diagnóstico de infarto del miocardio

La mloglobina suele aparecer más temprano y tiene mayor sensibilidad y especificidad que la CPK-MB, ya que aumenta a partir de la segunda hora

Los agentes trombolíticos pueden disminuir la mortalidad hospitalaria hasta en 50%, siempre y cuando se administren en las primeras seis horas del infarto

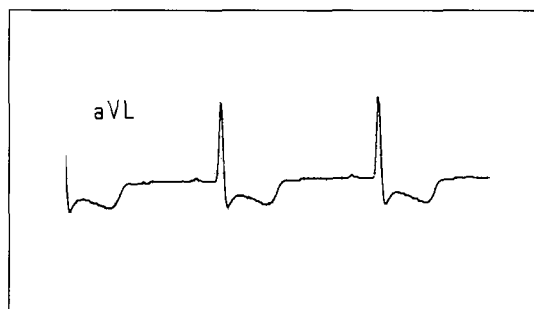


Fig. 62-2. Electrocardiograma en que se muestra la presencia de onda Q y pérdida de la onda R.

cuando se administran en las primeras seis horas del infarto, ya que un suministro más tardío reduce los beneficios de la reperfusión trombolítica. La dosis recomendada de estreptocinasa es de 1.5 millones de unidades (U) administradas por vía intravenosa durante una hora, seguidas de suministro diario por venoclisis de 5 000 U de heparina y 80 a 325 mg de ácido acetilsalicílico en solución. La dosis recomendada para el activador tisular del plasminógeno es de 100 mg por vía intravenosa, seguida de 60 mg durante la primera hora y 20 mg en la segunda y tercera horas.

Las contraindicaciones para el uso de trombolíticos incluyen antecedentes de accidente cerebrovascular en las dos semanas previas, procedimientos quirúrgicos recientes, hipertensión arterial grave (sistólica mayor de 180 mmHg o diastólica mayor de 100 mmHg), úlcera péptica activa o cualquier sitio con sangrado prolongado.

La elevación del segmento ST después de tratamiento trombolítico indica la necesidad de arteriografía coronaria para conocer las peculiaridades anatómicas de los vasos coronarios, y si es posible programar la angioplastia de "rescate". Si las características angiográficas no lo permiten, se podrá programar al paciente para intervención quirúrgica en un segundo paso. La administración repetida de trombolíticos es una alternativa ante la imposibilidad de efectuar angioplastia, pero se recomienda utilizar la mitad de las dosis iniciales.

La angioplastia primaria ha mostrado leve superioridad sobre los fibrinolíticos para recanalización de la trombosis coronaria aguda, con reducción de la estancia hospitalaria y mayor sobrevida. Sin embargo, dicha ventaja sólo se manifestó en centros hospitalarios con gran experiencia para el manejo de este procedimiento.

Una vez reperfundida la zona isquémica es necesario considerar que las reglas del tratamiento se basan en mantener un balance óptimo entre la demanda y el suplemento de oxígeno miocárdico. Por lo tanto, debe mantenerse en reposo al paciente, disminuir su ansiedad (con sedación, si es necesario) y mantener baja su frecuencia cardíaca. Una marcada bradicardia (menos de 45 latidos/min) debe tratarse con elevación de las piernas y administración de atropina, o mediante la colocación de marcapaso.

La taquicardia persistente debe tratarse con bloqueadores beta en dosis bajas; hay que considerar que estos fármacos están contraindicados en casos de bloqueo auriculo-ventricular, insuficiencia cardíaca o broncospasmo. Los inotrópicos y los cronotrópicos (como la digital y el isoproterenol, respectivamente), deben usarse sólo en presencia de insuficiencia cardíaca y no de manera profiláctica. La dopamina está indicada en casos de falla de bomba con hipotensión, y los diuréticos sólo en la congestión pulmonar.

Todos los pacientes deben recibir oxígeno suplementario por vía nasal, y su atención se lleva a cabo en una unidad de cuidados intensivos coronarios con instalaciones para realizar vigilancia permanente, usar desfibriladores y aplicar catéteres y ventiladores.

Tratamiento del infarto del miocardio no complicado

Analgesia

Como la principal manifestación del infarto es el dolor, será una de las prioridades del tratamiento. Aunque la terapéutica de reperfusión trombolítica reduce el dolor, debe considerarse el uso de analgésicos potentes como meperidina o nitroglicerina sublingual.

Oxígeno suplementario

Como norma general deben cubrirse los requerimientos de oxígeno del corazón mediante catéter nasal en dosis de 2 L/min.

Reposo

El reposo durante las primeras horas posinfarto es el mejor recurso para recuperar un miocardio salvable. Después de tres a cinco días, según evolucione cada caso, el pa-

La angioplastia primaria tiene ligera superioridad sobre los fibrinolíticos para recanalización de la trombosis coronaria aguda, con mayor reducción de la estancia hospitalaria y más elevada sobrevida

Como norma general deben cubrirse los requerimientos de oxígeno del corazón mediante catéter nasal en dosis de 2 U/min

ciente podrá movilizarse con poca ambulación, lo que se incrementará en forma progresiva de acuerdo con la rehabilitación miocárdica. Cuando ocurre infarto no complicado la hospitalización es alrededor de seis a 10 días, por lo que el enfermo podrá salir caminando con poco esfuerzo.

Dieta

Durante cuatro a cinco días deberá fraccionarse en varias tomas, ser baja en calorías y colesterol, y rica en potasio. La dieta hiposódica debe considerarse sólo en casos de insuficiencia cardíaca o cuando se demuestre hipertensión arterial dependiente de sodio.

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios

El uso de heparina no fraccionada (15 000 daltons) después del tratamiento trombolítico ha caído en desuso, ya que su efecto anticoagulante presenta variaciones importantes y su biodisponibilidad es limitada y errática, lo que obliga a vigilancia constante y ajuste de las dosis; además, la isquemia puede recurrir al poco tiempo de la suspensión, quizá por generación acelerada de trombina.

En la actualidad se reconocen los beneficios del tratamiento con heparina de bajo peso molecular (5 000 daltons). El efecto más duradero y persistente de este fármaco, así como su biodisponibilidad conocida y estable, evitan la necesidad de vigilancia permanente del tiempo parcial de tromboplastina. Se administra por vía subcutánea cada 12 horas en dosis de 1 mg/kg. Aunque no está libre de riesgos, este fármaco representa un avance indudable en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos.

En varios estudios recientes se analizan los resultados de un nuevo inhibidor del receptor Interplaquetario, la glucoproteína IIb-IIIa, que bloquea la agregación plaquetaria durante el evento agudo. Aunque todavía no se utiliza en forma sistemática, este producto ofrece una nueva alternativa de tratamiento, y en breve será parte del arsenal terapéutico para este grupo de pacientes.

Por último, son indudables los beneficios del tratamiento con ácido acetilsalicílico en dosis de 80 a 325 mg/día.

El tratamiento con heparina de bajo peso molecular (5 000 daltons) es de gran beneficio y su efecto es más duradero y persistente

Tratamiento del infarto miocárdico complicado

El tratamiento de las arritmias ha constituido uno de los avances más importantes en esta complicación que ocurre durante el infarto agudo del miocardio. Su clasificación y tratamiento son como se menciona enseguida.

El tratamiento de las arritmias ha constituido uno de los más importantes avances en el cuidado de esta complicación durante el curso del infarto agudo del miocardio

Extrasístoles ventriculares

La mayor parte de las extrasístoles ventriculares, que ocurren en un alto porcentaje de pacientes con infarto, no requieren tratamiento médico; sin embargo, debe considerarse la terapéutica si muestran alguna de las siguientes características:

1. Más de cinco latidos ectópicos por minuto.
2. Latidos multifocales consecutivos.
3. Latidos ectópicos en la diástole ventricular (es decir, sobre la onda T del electrocardiograma, también llamados R sobre T).

Estas variedades se tratan inicialmente con lidocaína en dosis de 1 mg/kg, que a menudo elimina los latidos ectópicos en los siguientes 20 minutos; en caso negativo se repite una carga rápida de 0.5 mg/kg en 10 minutos, y se mantiene a una dosis en solución de 2 a 4 mg/mln. Si las extrasístoles continúan debe considerarse la administración de procainamida o mexiletina. Si después de 72 horas aún se presentan extrasístoles aisladas deberá evaluarse el tratamiento a largo plazo para arritmias.

Las extrasístoles ventriculares se tratan inicialmente con lidocaína en dosis de 1 mg/kg, que a menudo elimina los latidos ectópicos en los siguientes 20 minutos

Taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ambas

La taquicardia ventricular puede ocurrir con el precedente de extrasístoles o sin éste, y se trata de la misma forma que los latidos ectópicos. Si se alcanza una dosis de 100 mg de lidocaína deberá considerarse la cardioversión, en particular cuando haya deterioro hemodinámico.

La fibrilación ventricular se trata con desfibrilación. Si este procedimiento no resulta eficaz se considerará la carga rápida de bretilio en dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa.

Ritmo idioventricular acelerado

También se conoce como taquicardia ventricular lenta; su frecuencia es de 60 a 100 latidos/min y se relaciona con bradicardia sinusal. Es un evento transitorio que la mayor parte de las veces no requiere tratamiento. Si persiste debe utilizarse metilexina.

Arritmias supraventriculares

La taquicardia sinusal es la más común de las arritmias tratadas en este capítulo. Debe investigarse otra causa que la provoque, como fiebre, anemia, insuficiencia cardíaca, alteraciones de la glucosa o alteración funcional del tiroides. Si forma parte del cuadro sindrómico hiperdinámico del infarto se trata con bloqueadores beta (como propranolol), siempre y cuando no se haya comprobado insuficiencia cardíaca; cuando se trata de una fibrilación (flúter o aleteo) auricular (frecuentes en la insuficiencia cardíaca izquierda), suele utilizarse digoxina con buenos resultados. Si la frecuencia cardíaca supera los 120 latidos/min deberá considerarse la cardioversión a bajos voltajes.

La bradicardia sinusal debe alertar al médico, ya que predispone a taquicardia ventricular. Inicialmente se trata con elevación de los miembros inferiores y atropina en dosis de 4 a 6 mg; debe evitarse el isoproterenol. Si la bradicardia persiste con manifestaciones de bajo gasto cardíaco se recomienda el marcapaso preventivo.

Alteraciones de la conducción

En 7% de los casos de infarto anterior ocurre bloqueo auriculoventricular completo

Los bloqueos en el sistema de conducción pueden manifestarse en tres diferentes niveles: a) nodo auriculoventricular; b) ramas del haz de His, y c) porciones periféricas. Pueden ocurrir en cualquier momento durante el desarrollo del infarto, y en caso de evolucionar deben prevenir al médico para la aplicación de marcapaso; así, por ejemplo, el bloqueo auriculoventricular completo se presenta hasta en 7% de los casos de infarto anterior.

Insuficiencia cardíaca

El signo más común de insuficiencia cardíaca es el galope; sin embargo, también debe considerarse la congestión pulmonar, que se detecta por la presencia de estertores basales y mediante telerradiografía de tórax.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca no difiere mucho del que se aplica en otras formas de insuficiencia, excepto por la reacción inesperada que suele obtenerse con la digital y la gran ayuda de diuréticos como la furosemida. Los nitratos, como isosorbida, mejoran en forma importante la precarga, y con ello la congestión pulmonar.

El ventrículo izquierdo tiende a dilatarse según el tamaño del infarto; algunos estudios han demostrado que al disminuir la poscarga puede reducirse esta dilatación, sobre todo con el uso de vasodilatadores como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). A esta respuesta se le ha denominado "remodelación ventricular" y se ha vinculado con mejor pronóstico.

El ventrículo izquierdo suele dilatarse según el tamaño del infarto, y se ha demostrado que al disminuir la poscarga puede reducirse esta dilatación

Tratamiento del choque cardiogénico

El choque cardiogénico (cuya frecuencia ha disminuido gracias a la atención temprana con trombolíticos y otros medicamentos para disminuir el tamaño del infarto) es la forma más grave de insuficiencia ventricular izquierda. Se caracteriza por hipotensión grave (presión arterial sistólica < 80 mmHg), índice cardíaco bajo (< 1.8 L/min/m²) y presión pulmonar alta (> 18 mmHg), y se puede detectar clínicamente no sólo por estos parámetros hemodinámicos, sino también por la presencia de oliguria, cianosis y confusión o coma.

Los pacientes que cursan con choque cardiogénico tienen mortalidad superior a 70%. El tratamiento inicial es con suplemento de oxígeno por catéter nasal; si persiste la congestión pulmonar debe considerarse la intubación endotraqueal para mejorar el volumen ventilatorio.

La hipotensión arterial, uno de los principales signos del choque cardiogénico, puede tener dos causas. La primera es la hipovolemia secundaria al uso de diuréticos, a la reducción de la ingesta de líquidos, al vómito, etc. Es importante precisar que el paciente debe ser vigilado con catéter intracavitario de flotación para valorar tanto el gasto cardíaco como la presión pulmonar de oclusión (en cuña); esto tiene la finalidad de controlar adecuadamente el volumen de líquidos intravenosos con los que se pretende mejorar el llenado capilar y aumentar el volumen/latido, pero sin provocar congestión pulmonar, lo que se manifiesta como incremento de la presión pulmonar de oclusión. La segunda causa de hipotensión es la caída de las resistencias vasculares sistémicas; para ello se puede utilizar una gran variedad de fármacos para aumentar la presión arterial y el gasto cardíaco.

La dopamina en dosis de 2 a 10 µg/kg/min tiene efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos por su acción estimulante beta. Con dosis mayores se logra un efecto vasoconstrictor (agonista alfa), sin el gran consumo de oxígeno miocárdico que producirían el isoproterenol o la noradrenalina.

La dobutamina es una amina simpaticomimética con efecto inotrópico, vasoconstrictor y cronotrópico mínimo; la dosis recomendada es de 2.5 a 10 µg/kg/minuto.

La amrinona es un fármaco con efecto inotrópico positivo (pero sin actividad de catecolamina) y potente acción vasodilatadora; la dosis inicial es de 75 µg/kg en 2 a 3 min y la de sostén es de 5 a 10 µg/kg/minuto.

La asistencia mecánica del choque cardiogénico con balón intraaórtico aumenta la presión diastólica, y por lo mismo el gasto cardíaco. El efecto se logra con la introducción de un catéter con balón por la arteria femoral hasta la aorta descendente, donde se infla el baloncito al iniciar la diástole, lo que aumenta el flujo sanguíneo coronario y la perfusión periférica, y se colapsa al principio de la sístole reduciendo la poscarga. El pronóstico del paciente es desfavorable aun con este procedimiento, cuyo beneficio es cuestionable.

El choque cardiogénico, la forma más grave de insuficiencia ventricular izquierda, se caracteriza por hipotensión grave, índice cardíaco bajo y presión pulmonar alta

La dobutamina es una amina simpaticomimética con efectos inotrópico, vasoconstrictor y cronotrópico mínimo; la amrinona tiene efecto inotrópico positivo, pero sin actividad de catecolamina, y potente acción vasodilatadora

COMPLICACIONES DEL INFARTO DEL mIOCARDIO

Rotura miocárdica

Esta complicación puede ocurrir durante la primera semana de evolución del infarto en sujetos de edad avanzada, sin antecedentes de angina y con onda Q profunda. Su principal manifestación clínica es la ausencia súbita de pulso, presión sanguínea y estado de conciencia, a pesar de mantenerse el ritmo sinusal (aparente disociación electromecánica). En la mayor parte de los casos es letal.

Perforación del tabique

Sus antecedentes y características clínicas son similares a los de la rotura cardíaca, excepto que es potencialmente tratable. El paciente muestra insuficiencia cardíaca grave con soplo pansistólico de aparición súbita en el mesocardio, acompañada de frémulo. El diagnóstico se establece por ecocardiografía, la cual revela un corto circuito de derecha a izquierda o "diferencial oximétrico".

Alrededor de 10% de los casos pueden cursar con alteraciones tromboembólicas, lo que incrementa la morbimortalidad hasta en 25%; el hallazgo de trombo intracavitario en el ecocardiograma debe alertar al médico

Tromboembolia

Casi 10% de los casos pueden cursar con alteraciones tromboembólicas, lo que incrementa la morbimortalidad hasta en 25%. El hallazgo de trombo intracavitario en el ecocardiograma debe alertar al médico.

Pericarditis

Se manifiesta en los infartos transmurales. Debe sospecharse cuando el paciente refiere reaparición de dolor precordial y ante la presencia de frote pericárdico a la auscultación. Se trata con ácido acetilsalicílico en dosis de 650 mg tres veces al día.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Braunwald E. Acute myocardial infarction; the value of being prepared. *N Engl J Med* 1996;334:51.
 Falk E. Coronary thrombosis. Pathogenesis and clinical manifestations. *Am J Cardiol* 1991;68:28B.
 Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844.
 The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 1996; 17:43.
 Zabel M, Hohnloser SH, Koster W, et al. Analysis of creatine kinase, CK-MB myoglobin and troponin T time activity curves for early assessment of coronary reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation* 1993;87:1542.

63 ■ Cardiopatía valvular reumática

Ma. Eugenia Calvan Plata

CARDIOPATÍA REUMÁTICA

La fiebre reumática es causa frecuente de cardiopatía valvular en adultos, con mayor ocurrencia en países subdesarrollados, donde factores como edad, estado nutricional, infección por cepas bacterianas diferentes y susceptibilidad genética (en México, antígenos HLA clase II DR4, subtipo DRB1*0403) inciden en esta situación.

La valvulopatía reumática del adulto, secuela de la fiebre reumática, consiste básicamente en un proceso de cicatrización y fibrosis del tejido valvular que produce engrasamiento, retracción y fusión de las valvas. Su principal efecto fisiopatológico puede ser estenosis o insuficiencia valvular; sin embargo, casi todas las valvulopatías reumáticas se acompañan de cierto grado de estenosis. Con frecuencia la estenosis valvular reumática evoluciona durante la vida adulta y se manifiesta varios años después de que desaparece toda evidencia de actividad reumática.

La válvula mitral suele ser la más afectada; en la fase aguda de la fiebre reumática aparece insuficiencia, y la cicatrización fusiona paulatinamente las comisuras hasta constituir estenosis o doble lesión en la fase tardía. En la valvulopatía aórtica, que sigue a la mitral en frecuencia de afección, la válvula tricúspide se daña con menor frecuencia que las anteriores. Por último, en el brote reumático la válvula pulmonar se lesiona de manera excepcional, y sólo hay informes aislados de este suceso.

ESTENOSIS MITRAL

Etiopatogenia

La fiebre reumática es la causa predominante de estenosis mitral. Alrededor de 40% de los sujetos con cardiopatía reumática presentan estenosis mitral pura, y 60% de los pacientes con el padecimiento son mujeres.

La estenosis mitral pura se manifiesta en 40% de los sujetos con cardiopatía reumática, y 60% de los pacientes con estenosis mitral son mujeres

En la estenosis mltral, las valvas de la válvula mltral están engrosadas de manera difusa por tejido fibroso, depósitos cálcicos o ambos; las comlsuras mltrales se fusionan y acortan las cuerdas tendinosas, y los bordes valvulares se vuelven rígidos; estos cambios estrechan el orificio valvular, que adquiere forma cónica. Hay correlación importante entre la gravedad de la calcificación y el gradiente transvalvular.

La estenosis mltral grave tarda un mínimo de dos años en desarrollarse desde el inicio de la fiebre reumática aguda; la mayoría de los pacientes en climas templados permanecen asintomáticos al menos durante un decenio más. Los síntomas inician en el tercero o el cuarto decenio de vida. En los trópicos, sobre todo en áreas subdesarrolladas, la enfermedad avanza más rápido y la estenosis mltral grave puede ocurrir en la adolescencia.

Aún hay controversia en cuanto a si los cambios anatómicos resultan del proceso reumático deformante, o si la valva se deforma por el episodio inicial, y si el traumatismo constante que produce la turbulencia del flujo sanguíneo ocasiona fibrosis, engrasamiento y calcificación del aparato valvular.

El crecimiento de la aurícula izquierda, la elevación secundaria del bronquio principal izquierdo, la calcificación de la pared auricular izquierda, el desarrollo de trombos murales y los cambios obstructivos en el lecho vascular pulmonar resultan de estenosis mltral crónica.

Fisiopatología

El área normal de la válvula mltral fluctúa entre 4 y 6 cm², y el flujo diastólico turbulento ocurre cuando el orificio valvular se reduce a menos de 2 cm². Las anomalías hemodinámicas de la estenosis mltral resultan de obstrucción del flujo sanguíneo de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo, que ocasiona un gradiente de presión anormalmente elevado. Cuando la abertura de la válvula mltral es menor de 1 cm², la estenosis mltral se considera crítica y se requiere un gradiente de presión auriculoventricular izquierdo de aproximadamente 20 a 25 mmHg para mantener un gasto cardíaco normal en reposo. La presión auricular izquierda alta incrementa a su vez las presiones pulmonares capilares y venosas, lo que provoca disnea de esfuerzo. Los primeros signos de disnea en estos pacientes por lo general son precipitados por ejercicio, emociones, infecciones y fibrilación auricular, ya que todos estos factores incrementan el flujo sanguíneo a través del orificio mltral, lo que causa presión auricular elevada.

El porcentaje de flujo depende del gasto y de la frecuencia cardíaca; por tanto, un incremento de la frecuencia acorta la diástole más que la sístole y disminuye el tiempo disponible para que el flujo sanguíneo cruce la válvula mltral. Por otro lado, la taquicardia aumenta el gradiente de presión valvular transmltral, lo que incrementa aún más la presión en la aurícula izquierda; esto explica la súbita aparición de disnea y edema pulmonar en sujetos previamente asintomáticos con estenosis mltral que cursan con fibrilación auricular y frecuencia ventricular rápida, y su pronta mejoría cuando se disminuye la frecuencia ventricular por medio de glucósidos cardíacos, agentes bloqueadores adrenérgicos beta o ambos, aun cuando el gasto cardíaco por minuto permanece constante.

Si la presión capilar pulmonar es mayor de 20 a 25 mmHg se produce hipertensión arterial pulmonar, sobrecarga del ventrículo derecho e hipertrofia compensadora del mismo lado.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas clínicos dependen del grado de obstrucción valvular; pueden ser precipitados por ejercicio, fiebre, embarazo, anemia, excitación emocional, taquicardia paroxística, tirotoxicosis y otras causas que produzcan incremento de la presión capilar pulmonar.

Los síntomas más comunes en la obstrucción valvular leve son disnea y tos; a medida que la estenosis mltral avanza ocurren disnea de reposo, ortopnea y disnea paroxística nocturna. El edema pulmonar agudo ocurre cuando se produce aumento brusco del flujo sanguíneo a través de una válvula mltral gravemente estenosada.

La presión auricular izquierda elevada aumenta a su vez la presión pulmonar venosa y capilar, y causa disnea

Disnea y tos son los síntomas más comunes en la obstrucción valvular leve; a medida que la estenosis mltral avanza, ocurren disnea de reposo, ortopnea y disnea paroxística nocturna

En la estenosis mltral crónica grave a menudo hay arritmias auriculares, contracciones prematuras, taquicardia paroxística y fibrilación auricular.

La hemoptisis resulta de la rotura de conexiones venosas broncopulmonares secundaria a hipertensión venosa pulmonar; debe distinguirse de la expectoración sanguinolenta que ocurre en pacientes con edema pulmonar, infarto pulmonar y bronquitis, condiciones que se presentan con gran frecuencia en la estenosis mltral.

El aumento de las resistencias vasculares pulmonares incrementa la presión sistólica del ventrículo derecho, lo que provoca insuficiencia ventricular derecha (fatiga, molestia abdominal por congestión hepática y edema maleolar, ascitis y derrame pleural, sobre todo derecho).

La endocarditis infecciosa puede complicar el cuadro de estenosis mltral en alguna etapa de su evolución, pero por lo general ocurre cuando coexiste la insuficiencia mltral.

La embolia pulmonar recurrente, a veces acompañada de infarto, influye de manera importante en la morbilidad y la mortalidad, y es más frecuente en pacientes con insuficiencia ventricular derecha. Es posible que se formen trombos y provoquen embolias, sobre todo en cerebro, riñones, bazo y extremidades; esto ocurre más a menudo en pacientes con fibrilación auricular y arritmias inestables.

Alrededor de 10 a 15% de los pacientes experimentan dolor torácico que es imposible distinguir de angina secundaria a isquemia mlcardica.

Los sujetos con estenosis mltral grave, gasto cardíaco bajo y vasoconstricción sistémica por lo general tienen facies mltral, que se caracteriza por manchas púrpura rosadas en las mejillas, así como cianosis periférica y facial en casos avanzados. El pulso arterial por lo general es normal; el pulso yugular venoso muestra ondas "a" prominentes en sujetos con ritmo sinusal y resistencia vascular pulmonar alta. Si hay fibrilación auricular, el pulso revela una sola expansión durante la sístole (onda c-v).

Mediante la palpación se puede identificar frémito diastólico en la punta del corazón si el paciente se acuesta sobre la cara lateral izquierda del tórax.

Los datos de estenosis mltral son característicos a la auscultación: primer ruido cardíaco acentuado, chasquido de apertura y retumbo diastólico. El primer ruido se acentúa cuando la válvula mltral es flexible, en parte por la rapidez con que aumenta la presión ventricular izquierda al mismo tiempo que se cierra la válvula mltral. La calcificación marcada o rigidez de las valvas disminuye la amplitud del primer ruido, lo cual se ausculta mejor en posición de decúbito lateral izquierdo y durante la espiración.

Primer ruido cardíaco acentuado, chasquido de apertura y resonancia diastólica son los datos característicos de estenosis mltral

Auxiliares de diagnóstico

El electrocardiograma es poco sensible para detectar estenosis mltral leve, pero revela datos característicos en pacientes con estenosis moderada a grave. La onda P de mayor duración en el ritmo sinusal sugiere crecimiento auricular izquierdo; puede ser alta y picuda en la derivación II y recta en la derivación VI. Cuando hay hipertensión pulmonar grave, el eje de la onda P se encuentra entre +45 y +30 grados; esto es un dato electrocardiográfico de estenosis mltral y se encuentra en 90% de los sujetos con estenosis mltral significativa y ritmo sinusal. El hallazgo de fibrilación auricular se correlaciona con crecimiento auricular izquierdo. La evidencia de hipertrofia ventricular derecha es frecuente (50%) e indica presión ventricular derecha entre 70 y 100 mmHg.

La radiografía de tórax revela crecimiento de la aurícula izquierda y prominencia de las principales arterias pulmonares. Si la estenosis mltral tiene repercusión hemodinámica se observan datos de congestión venosa pulmonar; se pueden encontrar líneas B de Kerley (líneas finas, densas, opacas y horizontales en los campos pulmonares medio e inferior) debidas a fibrosis y ensanchamiento de vasos linfáticos por edema.

El ecocardiograma es la técnica no invasiva con mayor sensibilidad y especificidad para detectar estenosis mltral. Mediante ecocardiograma bidimensional transtorácico con imágenes de flujo Doppler en color y ecocardiografía Doppler se mide el gradiente de presión diastólico mltral y se calcula el área de la válvula mltral; también se muestra el grado de calcificación y de restricción de las valvas, el grosor de éstas y la distorsión del aparato subvalvular; se permite evaluar el tamaño de las cavidades cardíacas y detectar valvulopatías asociadas, y en cierta forma se indica el momento de efectuar valvulotomía o reemplazo valvular antes de que el mlcardio se deteriore de manera

significativa e irreversible. Otro dato importante del ecocardiograma en sujetos con hipertensión pulmonar es la presencia o ausencia de una onda "a" pequeña. El ecocardiograma de la etapa preoperatoria revela si hay trombos auriculares.

El cateterismo cardíaco mide el gradiente de presión a través de la válvula mitral para evaluar el grado de estenosis. El cateterismo del lado izquierdo del corazón ayuda a decidir si se necesita valvulotomía en sujetos en quienes es difícil estimar la gravedad por métodos sin penetración corporal. En pacientes con factores de riesgo de cardiopatía isquémica se recomienda la angiografía coronaria preoperatoria para detectar los casos con obstrucciones de las arterias coronarias que deban tratarse en el mismo acto quirúrgico.

Diagnóstico diferencial

Algunas enfermedades, como mixoma de la aurícula izquierda, hipertensión pulmonar primaria, defectos del tabique interauricular y estenosis mitral no reumática, pueden confundirse con los síntomas y signos de estenosis mitral.

Tratamiento

Médico

En los pacientes con enfermedad valvular reumática del tipo de la estenosis mitral se debe aplicar profilaxis con penicilina parenteral o enteral contra infecciones por estreptococo (3-hemolítico, ya que la terapéutica médica está encaminada a disminuir la incidencia de fiebre reumática y su recidiva en sujetos asintomáticos. Asimismo, se recomienda la profilaxis con antibióticos cuando el paciente se someta a procedimientos dentales y quirúrgicos, para prevenir endocarditis infecciosa.

En sujetos sintomáticos con estenosis mitral se logra mejoría significativa mediante restricción de la ingestión de sal y con la administración de diuréticos. En adolescentes y adultos jóvenes también deben eliminarse las actividades físicas extenuantes.

El control de la fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida mediante glucósidos digitálicos como primera opción es excelente, ya que no alteran la hemodinámica; en caso de falla se pueden agregar dosis pequeñas de bloqueadores adrenérgicos beta (p. ej., atenolol en dosis de 25 a 50 mg/día). En pacientes jóvenes en quienes no se justifica el tratamiento quirúrgico o la valvuloplastia con balón, ya que no presentan crecimiento auricular izquierdo importante ni fibrilación auricular de más de seis meses de evolución, está indicada la conversión a ritmo sinusal mediante fármacos o choque eléctrico, previo tratamiento de la anticoagulación formal por lo menos durante tres semanas. Después de la cardioversión se debe mantener el ritmo sinusal con antiarrítmicos. En los sujetos en quienes no se puede efectuar cardioversión o sostener el ritmo sinusal deberá mantenerse la frecuencia ventricular en reposo entre 60 y 65 latidos por minuto con la ayuda de fármacos.

La hemoptisis se controla con medidas orientadas a disminuir la presión venosa pulmonar, como reposo en cama, posición sedente, restricción de sal y administración de diuréticos.

Los enfermos con fibrilación auricular crónica o paroxística y los que presentan embolia sistémica deben recibir anticoagulantes por tiempo indefinido.

La anticoagulación por tiempo indefinido es lo indicado en enfermos con fibrilación auricular crónica o paroxística y en aquellos con embolia sistémica

Quirúrgico

La intervención quirúrgica en casos de estenosis mitral está indicada para sujetos sintomáticos con estenosis moderada a grave y superficie valvular mitral menor de 1.0 cm²; los pacientes con sintomatología moderada (NYHA II) deben ser valorados de manera individual según los siguientes factores: a) tamaño del orificio valvular; b) grado de afectación del estilo de vida por la obstrucción valvular; c) riesgo quirúrgico, y d) antecedentes de complicaciones, en particular de embolia sistémica.

La comlsurotomía a corazón abierto con circulación extracorpórea es el método preferido en Estados Unidos, Canadá y Europa, pues permite extraer con facilidad trombos auriculares, acortar las comlsuras, separar las cuerdas fusionadas y eliminar los grandes depósitos de calcio, lo cual mejora notablemente la función valvular

Hay tres opciones quirúrgicas básicas para la estenosis mltral reumática: comlsurotomía mltral cerrada, comlsurotomía abierta con reemplazo valvular o sin éste y valvuloplastia percutánea con balón.

La comlsurotomía cerrada se practica en quienes no padecen trastorno valvular importante, como calcificaciones valvulares y trombosis auricular, y cuando la fusión y el acortamiento de las cuerdas tendinosas no son graves. En la actualidad, este procedimiento es raro en países desarrollados.

La comlsurotomía a corazón abierto con circulación extracorpórea es el método preferido en Estados Unidos, Canadá y Europa, ya que permite extraer con facilidad trombos auriculares, acortar las comlsuras, separar las cuerdas fusionadas y eliminar los grandes depósitos de calcio, lo cual mejora notablemente la función valvular. Más de la mitad de los pacientes sometidos a comlsurotomía requieren reintervención quirúrgica después de 10 años.

El reemplazo valvular está indicado en pacientes con insuficiencia mltral asociada o en quienes tengan válvula mltral muy distorsionada por manipulación operatoria previa si el cirujano considera imposible mejorar de manera significativa la función valvular con la simple comlsurotomía. La sustitución valvular es el único procedimiento eficaz cuando el grado de estenosis mltral es crítico; es decir, cuando el orificio mltral es menor de 0.6 cm^2 de superficie corporal y se clasifica en la clase funcional NYHA III. La mortalidad quirúrgica por sustitución de la válvula mltral es alrededor de 4%, y su principal desventaja es la tendencia a favorecer la formación de trombos y embolias; aun con anticoagulación, el riesgo de tromboembolia es constante durante los 15 años posteriores a la implantación. También puede haber infecciones y dehiscencia de los puntos de unión del anillo valvular.

La valvuloplastia percutánea con balón está indicada en pacientes jóvenes con estenosis mltral pura, sin gran calcificación o engrosamiento valvular ni deformación importante del aparato subvalvular; los resultados se aproximan a los de la valvuloplastia quirúrgica. Las complicaciones más frecuentes de este procedimiento son perforación cardíaca durante la punción transeptal y embolia sistémica.

INSUFICIENCIA mlTRAL

La cardiopatía reumática, más frecuente en varones, causa insuficiencia mltral en 33% de los casos. Se debe a acortamiento, rigidez, deformidad y retracción de una o ambas valvas de la válvula mltral, así como acortamiento y fusión de las cuerdas tendinosas y los músculos papilares.

Fisiopatología

La insuficiencia de la válvula mltral durante la eyección sistólica permite la regurgitación en la aurícula izquierda y las venas pulmonares. Una porción de cada volumen expulsado regresa a la aurícula izquierda y produce una onda "v" prominente; en los casos característicos esta fracción regurgitada representa 40 a 50% del volumen expulsado, y en casos graves puede llegar hasta 80 a 90%. La descompresión del ventrículo izquierdo por la aurícula izquierda durante la eyección provoca que la tensión ventricular izquierda (poscarga del ventrículo izquierdo) disminuya rápidamente. Los mecanismos de control circulatorio iniciales de la insuficiencia mltral consisten en vaciamiento sistólico más completo del ventrículo izquierdo, con incremento del volumen por latido en una fracción casi igual a la cantidad regurgitada. Así, el volumen por latido del ventrículo izquierdo puede ser varias veces mayor que el ciclo normal, con la resultante sobrecarga de trabajo.

Esta situación hace que el volumen del ventrículo izquierdo aumente de manera progresiva conforme se agrava la insuficiencia mltral y se deteriora su función por la dilatación concomitante, lo que a su vez ocasiona menor eficacia de la contracción, reducción de la fracción de expulsión, aumento de la presión diastólica e insuficiencia ventricular a consecuencia de la sobrecarga crónica de volumen. El volumen de regurgitación es proporcional a la presión sistólica del ventrículo izquierdo y al tamaño

insuficiente del orificio, que a su vez se relaciona directamente con el grado de dilatación ventricular izquierda.

La distensibilidad (es decir, la relación de presión-volumen de la aurícula izquierda y del lecho venoso pulmonar) origina el cuadro clínico, el gasto cardiaco bajo y la congestión pulmonar.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas más prominentes en pacientes con insuficiencia mltral crónica grave son fatiga, disnea por ejercicio y ortopnea. Como las fluctuaciones de la presión capilar pulmonar media son menos evidentes, los síntomas de congestión pulmonar no son datos tempranos de insuficiencia mltral. La fatiga por gasto cardiaco disminuido es más común que la disnea; la hemoptisis y la embolia sistémica ocurren con menor frecuencia que en la estenosis mltral. En sujetos con insuficiencia mltral relacionada con hipertensión pulmonar importante se observan insuficiencia cardiaca derecha con congestión hepática dolorosa, edema de tobillos, ingurgitación yugular, ascitis e insuficiencia tricuspídea.

La insuficiencia mltral reumática se acompaña de presión arterial normal y pulso venoso yugular con ondas "a" altas; con frecuencia se palpa un frémito sistólico en la punta del corazón, y al vincularse con hipertensión pulmonar alta pueden palpase el latido del ventrículo derecho y el galope de cierre de la válvula pulmonar. Cuando la insuficiencia mltral es importante produce siempre un soplo holosistólico apical que suele transmitirse a la axila; el soplo sistólico comienza en la mesosístole, y en pacientes con rotura de las cuerdas tendinosas puede auscultarse como flúter de gaviota e intensificarse con el ejercicio isométrico, pero disminuir con la maniobra de Valsalva.

De manera característica, los pacientes con insuficiencia mltral reumática presentan fibrilación auricular y crecimiento notable de la aurícula izquierda durante la etapa en que aparecen los síntomas incapacitantes.

Los pacientes con insuficiencia mltral crónica y grave muestran síntomas como fatiga, disnea por ejercicio y ortopnea

Cuando la insuficiencia mltral es importante, se produce un soplo holosistólico apical

Auxiliares de diagnóstico

El electrocardiograma de pacientes con ritmo sinusal demuestra el crecimiento de la aurícula izquierda, y si hay hipertensión pulmonar grave también puede observarse crecimiento de la aurícula derecha. La fibrilación auricular se relaciona con insuficiencia mltral grave y crecimiento de la aurícula izquierda. En algunos pacientes se presentan datos de hipertrofia ventricular izquierda.

El ecocardiograma Doppler de color con flujos es la técnica no invasiva más segura para la detección y valoración de la insuficiencia mltral. La aurícula izquierda por lo general está crecida y muestra pulsaciones incrementadas; el ventrículo izquierdo es hiperdinámico. Con el ecocardiograma es posible valorar la intensidad de la regurgitación dentro de la aurícula izquierda. Por último, las dimensiones sistólica y diastólica finales del ventrículo izquierdo se usan para identificar el tiempo óptimo de reemplazo de la válvula mltral antes de que el miocardio se deteriore de manera significativa e irreversible.

En la radiografía de tórax se observa aumento de tamaño importante de la aurícula y el ventrículo izquierdos, que en casos crónicos pueden crecer masivamente y causar prominencia en el borde esternal derecho. En ocasiones se observan congestión venosa pulmonar, edema intersticial y líneas B de Kerley, según el grado de insuficiencia cardiaca.

Mediante la prueba estándar de ejercicio y la angiografía con radionúclidos se puede cuantificar la capacidad funcional y comprobar el deterioro temprano en pacientes con insuficiencia mltral.

El cateterismo cardiaco confirma la insuficiencia mltral al demostrar la magnitud de la regurgitación sistólica del material de contraste dentro de la aurícula izquierda; también permite calcular la fracción de eyección, la masa ventricular izquierda y el daño de la pared ventricular.

Suele observarse aumento de tamaño de la aurícula y del ventrículo izquierdos, que pueden crecer masivamente y causar prominencia en el borde esternal derecho, así como congestión venosa pulmonar, edema intersticial y líneas B de Kerley

Diagnóstico diferencial

La insuficiencia tricuspídea puede ocasionar un murmullo holosistólico en el borde esternal izquierdo inferior, pero la inspiración acentúa el murmullo en grado mayor al de la insuficiencia mltral. Si el murmullo no es holosistólico deben considerarse alteraciones como estenosis aórtica, así como disfunción del músculo papilar y prolapso de la válvula mltral, aorta calcificada en ancianos, defectos del tabique, etcétera.

Tratamiento

Médico

El tratamiento de la insuficiencia mltral con síntomas está dirigido a restringir actividades físicas que producen disnea y fatiga excesiva, a disminuir la ingestión de sodio y a incrementar la excreción del mismo mediante el uso de diuréticos

En fases tempranas de la insuficiencia mltral sin síntomas se sugiere profilaxis con antibióticos cuando los pacientes se sometan a procedimientos invasivos, diagnósticos o quirúrgicos. En presencia de síntomas, el tratamiento está dirigido a restringir actividades físicas que producen disnea y fatiga excesiva, a disminuir la ingestión de sodio y a incrementar la excreción del mismo con el uso de diuréticos. Cuando ocurre fibrilación auricular está indicado el uso de digitálicos para disminuir la respuesta ventricular exagerada, así como la administración de nitratos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e hidralazina para mejorar la poscarga. Para convertir la fibrilación auricular a ritmo sinusal debe considerarse lo señalado para la estenosis mltral. Una vez que la insuficiencia cardíaca se desarrolla se requieren diuréticos y agentes inotrópicos; así, en la insuficiencia cardíaca grave deben usarse anticoagulantes y vendaje elástico de las extremidades inferiores para disminuir el riesgo de trombosis venosa y embolia pulmonar.

Quirúrgico

La intervención quirúrgica en lo pasado se retrasaba hasta que el paciente desarrollaba síntomas que le impedían realizar actividades cotidianas simples, de tal forma que la etapa sintomática avanzada y una función ventricular izquierda disminuida contribuían a tasas de mortalidad operatoria elevadas. Cuando la fracción de eyección disminuye a menos de 20%, la mortalidad quirúrgica por reemplazo valvular puede ser hasta de 25%; por ello la intervención debe efectuarse antes que el paciente se encuentre sintomático en extremo.

El tratamiento quirúrgico está indicado cuando el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo es mayor de 50 ml/m² de superficie corporal y la dimensión telesistólica de la cavidad es mayor de 45 mm/m². El riesgo quirúrgico en pacientes con insuficiencia mltral y cardíaca crónicas aumenta de manera proporcional, la recuperación de la disfunción del ventrículo izquierdo es incompleta y se acorta la sobrevida a largo plazo.

Los factores para elegir la válvula protésica óptima son edad, condiciones patológicas agregadas y riesgos de anticoagulación

Los elementos para la selección de la válvula protésica óptima son la edad del paciente, las condiciones patológicas agregadas y los riesgos de anticoagulación. La válvula protésica de tipo mecánico en posición mltral es más sensible para generar material trombótico que en otras localizaciones, por lo que debe mantenerse la anticoagulación; si hay contraindicación para esta última se considerará la válvula bioprotésica o porcina. La tromboembolia tiene una incidencia anual de 3% en pacientes con anticoagulantes con válvulas mecánicas, y para las clases funcionales preoperatorias I a III hay una tasa de mortalidad de 3% anual en un periodo de seguimiento de 10 años. Aunque menor, la tasa de tromboembolia con válvula porcina puede ser de 1.5 % anual.

La valvuloplastia mltral está indicada en pacientes con grave dilatación del anillo valvular, valvas flaccidas, prolapso de la válvula mltral y endocarditis infecciosa. El riesgo quirúrgico es de 1 a 4% (cerca de la mitad del que conlleva el recambio valvular). La reconstrucción valvular preserva la integridad de los músculos papilares y del aparato subvalvular, así como la funcionalidad del ventrículo izquierdo.

ESTENOSIS AÓRTICA

La salida del flujo sanguíneo del ventrículo izquierdo se obstruye con frecuencia por estenosis aórtica. La estenosis aórtica de origen reumático resulta de adherencia y fu-

sión de las comisuras, lo que genera retracción y rigidez de las valvas, con nodulos calcificados en ambas superficies y un orificio pequeño con abertura en forma circular o triangular. Ocurre en 25 % de los pacientes con cardiopatía valvular crónica de origen reumático, y casi siempre se relaciona con lesión reumática de la válvula mitral. Alrededor de 80% de los adultos con estenosis aórtica sintomática son varones.

La estenosis aórtica de origen reumático se relaciona casi siempre con lesión reumática de la válvula mitral y alrededor de 80% de los pacientes son varones

Fisiopatología

Los mecanismos fisiológicos de control de la circulación suelen mantener en valores normales la presión arterial sistémica y la fracción de perfusión de cada órgano. La estenosis aórtica impide el flujo de sangre del ventrículo izquierdo a la aorta, por lo que se incrementa la presión intraventricular sin reducción importante del gasto cardiaco. En la estenosis aórtica grave, la presión intraventricular izquierda aumenta cuatro a cinco veces su valor normal, y la presión sistólica máxima puede alcanzar 300 mmHg en reposo. El aumento de la presión que debe ejercer el ventrículo izquierdo incrementa el grosor de la pared ventricular sin modificar el tamaño de la cavidad, fenómeno que se conoce como "hipertrofia concéntrica". Si esta hipertrofia se acompaña de fibrosis del miocardio reduce la distensibilidad en la diástole, por lo que aumenta la presión diastólica del ventrículo izquierdo. Por último, la cavidad se dilata y la capacidad contráctil disminuye. En las fases tardías de la enfermedad disminuyen el gasto cardiaco y el gradiente de presión ventricular-aórtico, en tanto que aumentan la presión media de la aurícula izquierda, la presión de enclavamiento, la presión arterial pulmonar y la presión del ventrículo derecho.

La hipertrofia ventricular aumenta las demandas de oxígeno por el miocardio; aunado a esto, se produce interferencia con el flujo coronario, por lo que se pueden encontrar datos de isquemia miocárdica sin obstrucción coronaria.

Manifestaciones clínicas

Las alteraciones hemodinámicas se manifiestan cuando el orificio valvular se reduce a un tercio de su tamaño normal ($0.5 \text{ cm}^3/\text{min}$ en adultos jóvenes). La estenosis aórtica puede subsistir durante muchos años sin producir síntomas por la capacidad del ventrículo izquierdo hipertrofiado para generar presiones intraventriculares altas, de tal forma que los signos se presentan entre el quinto y el séptimo decenios de vida.

Los síntomas cardinales son disnea de esfuerzo, angina de pecho y síncope. Por lo general hay antecedentes de fatiga y disnea relacionados con la actividad física. En etapas avanzadas se observa cianosis periférica, ortopnea, disnea paroxística nocturna y edema pulmonar. La hipertensión pulmonar grave produce insuficiencia ventricular derecha e hipertensión venosa sistémica. La hepatomegalia, la fibrilación auricular y la insuficiencia tricuspídea son datos clínicos preterminales derivados de hipertensión pulmonar grave.

La presión arterial sistémica suele estar dentro de la normalidad. El pulso periférico, que se palpa en las arterias carótida y braquial, aumenta en forma lenta hasta un máximo sostenido retrasado (*pulsus parvus et tardus*). En muchos pacientes está acentuada la onda "a" del pulso venoso yugular, lo cual es secundario a disminución de la distensibilidad del ventrículo derecho causada por el prominente tabique hipertrófico.

El latido de la punta suele ser activo a la palpación, y está desplazado lateralmente, lo que refleja hipertrofia ventricular izquierda. Por lo general hay frémito sistólico en la base del corazón, en la horquilla esternal y en el trayecto de las arterias carótidas, pero a veces sólo es palpable durante la espiración y con el paciente inclinado hacia adelante.

La estenosis aórtica se identifica en la auscultación sobre todo por un soplo sistólico expulsivo e intenso, que se reconoce en el segundo espacio intercostal derecho e irradia hacia los vasos del cuello. Otro dato es la baja intensidad o ausencia del ruido de cierre de la válvula aórtica.

Las alteraciones hemodinámicas se manifiestan cuando el orificio valvular se reduce a un tercio de su tamaño normal, $<0.5 \text{ cm}^3/\text{min}$

Disnea de esfuerzo, angina de pecho y síncope son los síntomas cardinales de la estenosis aórtica

La estenosis aórtica se identifica a la auscultación por soplo sistólico expulsivo e intenso que se reconoce en el segundo espacio intercostal derecho e irradia hacia los vasos del cuello

Auxiliares de diagnóstico

El electrocardiograma es anormal en casi 90% de los casos, con cambios en el complejo QRS o la onda T secundarios a hipertrofia ventricular izquierda. Alrededor de 50% de

El Doppler con onda continua permite medir el área de la válvula aórtica y los gradientes de presión

La intervención quirúrgica está indicada cuando hay síntomas de angina, síncope, disnea de esfuerzo o insuficiencia ventricular izquierda, y cuando la estenosis es grave

De los sujetos con insuficiencia aórtica, 75% son varones

los pacientes muestran datos de sobrecarga ventricular izquierda, depresión del segmento ST e inversión de la onda T en las derivaciones estándar I y aVL y en las precordiales izquierdas.

La radiografía de tórax muestra una aorta ascendente prominente, a menudo sin calcificación, aunque la evidencia de calcificación no implica por fuerza que la lesión aórtica tenga importancia hemodinámica.

En la ecocardiografía se observa engrosamiento y calcificación de la válvula aórtica y menor movilidad de las valvas. La medición del flujo sanguíneo a través de la válvula aórtica estenótica, mediante registro ultrasonográfico Doppler con onda continua, es una técnica no invasiva precisa y útil para determinar el gradiente de presión; también se puede medir el área de la válvula aórtica mediante esta técnica.

El cateterismo cardiaco es el método definitivo para valorar la estenosis aórtica mediante cuantificación del gradiente de presión a través de la válvula aórtica. La estenosis aórtica con repercusión hemodinámica significativa se relaciona con un gradiente de presión de 50 mmHg o más. En pacientes con repercusión hemodinámica, el área valvular es menor de $0.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ de superficie corporal. El cateterismo y la angiocardiografía son estudios necesarios para tomar una decisión correcta acerca del tratamiento quirúrgico en pacientes en quienes se sospecha estenosis aórtica grave, así como en aquellos con síntomas de isquemia miocárdica por enfermedad coronaria.

Tratamiento

Deben restringirse las actividades físicas extenuantes, así como la ingestión de sodio; la administración de digital y diuréticos está indicada cuando hay insuficiencia cardiaca congestiva, con cuidado de no provocar depleción de volumen. Puede usarse nitroglicerina como tratamiento vasodilatador.

La decisión del tratamiento quirúrgico depende de la edad del paciente, el grado de estenosis y la deformidad valvular. Está indicado cuando hay síntomas de angina, síncope, disnea de esfuerzo o insuficiencia ventricular izquierda, y cuando la estenosis es grave, lo que se demuestra por un gradiente de presión mayor de 50 mmHg o un orificio valvular menor de 0.5 cm^2 de superficie corporal.

En la mayoría de los adultos, el reemplazo valvular debe efectuarse con estenosis aórtica calcificada y obstrucción crítica, de ser posible antes que la insuficiencia ventricular izquierda se desarrolle, ya que en presencia de esta alteración el riesgo quirúrgico es alto (15 a 20%). El porcentaje de supervivencia con reemplazo valvular es de 67%. Alrededor de 15% de las válvulas bioprotésicas fallan a los 10 años.

Muchos pacientes con estenosis aórtica están en el séptimo u octavo decenio de vida, por lo que hay que evaluar con precisión las funciones hepática, renal y pulmonar antes de indicar la sustitución valvular. La tasa de mortalidad depende en gran medida del estado clínico y hemodinámico preoperatorio. Alrededor de 15% de los pacientes con válvulas bioprotésicas presenta complicaciones hemorrágicas a consecuencia del manejo con anticoagulantes.

La valvuloplastia aórtica con balón percutáneo es una excelente alternativa; sin embargo, no está indicada en ancianos con estenosis aórtica calcificada por la alta incidencia de reestenosis.

INSUFICIENCIA AÓRTICA

La fiebre reumática es causa frecuente de enfermedad primaria en la insuficiencia valvular aórtica. En los pacientes con insuficiencia aórtica de origen reumático hay engrosamiento, deformidad y acortamiento de las valvas de la válvula aórtica, cambios que impiden la apertura apropiada durante la sístole y el cierre durante la diástole. Alrededor de 75% de los sujetos con insuficiencia aórtica son varones.

Fisiopatología

El volumen regurgitado en el ventrículo izquierdo puede ser 40 a 50% del volumen expulsado, según el grado de la insuficiencia aórtica, de tal forma que el volumen/latido

del ventrículo izquierdo puede aumentar varias veces su valor normal. Por ello hay aumento del volumen sistólico total del ventrículo izquierdo (es decir, la suma del volumen sistólico anterógrado efectivo y el volumen que refluye al ventrículo). El incremento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (aumento de la precarga) constituye la principal compensación hemodinámica de la insuficiencia aórtica; la sobrecarga del volumen por insuficiencia aórtica impone una carga mayor sobre el ventrículo izquierdo que la producida por insuficiencia mitral con volumen similar. Esta diferencia se explica porque el trabajo realizado por el ventrículo izquierdo se relaciona más con la tensión de la pared miocárdica que con el volumen real expulsado o la presión máxima alcanzada. De acuerdo con la ley de Laplace, la tensión de la pared miocárdica es producto de la presión intracavitaria y del radio del ventrículo; la dilatación ventricular incrementa la tensión ventricular sistólica requerida para desarrollar determinado grado de presión sistólica. A medida que se incrementa la dilatación ventricular se deteriora la función del ventrículo izquierdo y disminuyen el volumen telediastólico, la fracción de eyección y el volumen sistólico anterógrado. Este deterioro de la función ventricular con frecuencia precede al desarrollo y aparición de los síntomas.

La isquemia miocárdica puede ocurrir en pacientes con insuficiencia aórtica, ya que los requerimientos de oxígeno aumentan por la dilatación del ventrículo izquierdo y la tensión ventricular izquierda sistólica incrementada.

Manifestaciones clínicas

La insuficiencia aórtica suele diagnosticarse por el soplo diastólico característico y los signos arteriales periféricos relacionados. Se refieren sacudidas de cabeza frecuentes con cada latido cardíaco (signo de Musset). Los pulsos son de tipo saltón con distensión abrupta y colapso rápido (pulso de Corrigan); son evidentes en las arterias carótidas y pueden apreciarse por palpación de la arteria radial con el brazo elevado. En las arterias femorales se auscultan sacudidas pulsátiles sistólicas y diastólicas (signo de Traube) y pulsaciones de la úvula (signo de Muller).

La presión arterial sistólica es alta y la diastólica anormalmente baja. Conforme avanza la insuficiencia cardíaca, la presión diastólica puede aumentar. A la palpación, el choque de la punta es fuerte y está desplazado en sentido lateral e inferior. Se palpa frémito diastólico en el borde esternal izquierdo.

El ruido de cierre de la válvula aórtica a la auscultación está disminuido o ausente. Es común un tercer ruido, y de manera ocasional se escucha un cuarto ruido. El tercer ruido no sólo es una manifestación del volumen regurgitado hacia la aurícula izquierda, sino que también suele indicar disfunción del ventrículo izquierdo.

Es más difícil valorar la gravedad de la insuficiencia aórtica que diagnosticarla. La intensidad del soplo diastólico y la prominencia de los signos arteriales periféricos son indicadores menos útiles para evaluar su gravedad.

Auxiliares de diagnóstico

El electrocardiograma es casi normal en la insuficiencia aórtica leve, pero en la insuficiencia aórtica crónica grave se observan datos de hipertrofia ventricular izquierda, así como de sobrecarga del ventrículo izquierdo, como depresiones del segmento ST e inversiones de la onda T en las derivaciones I, aVL, V5 y V6. La desviación del eje hacia la izquierda y el alargamiento de QRS son datos de mal pronóstico, ya que sugieren fibrosis miocárdica.

Los datos ecocardiográficos de regurgitación aórtica incluyen un flúter característico de la valva anterior durante la diástole; esto permite diagnosticar insuficiencia aórtica sin que la exploración revele información. Tanto la ecocardiografía como la angiografía nuclear proporcionan una valoración eminentemente cuantitativa de la dilatación del ventrículo izquierdo.

La ultrasonografía con Doppler ayuda a valorar cualitativamente la insuficiencia con base en la distancia que alcanza el flujo regurgitado en la cavidad anterior.

La insuficiencia aórtica suele diagnosticarse por el soplo diastólico característico y los signos arteriales periféricos relacionados

La ecocardiografía revela regurgitación aórtica con flúter característico de la valva anterior durante la diástole

El cateterismo cardiaco con angiografía es el procedimiento concluyente para valorar la gravedad de la insuficiencia aórtica. La evaluación de la función del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia aórtica es un problema importante y difícil; el ventrículo puede crecer como resultado de sobrecarga de volumen, en tanto que su función sigue siendo normal.

La muerte temprana de los enfermos por insuficiencia ventricular izquierda es frecuente, a pesar de la atención médica; de ahí la importancia de la intervención quirúrgica con reemplazo valvular.

Tratamiento

Médico

Los pacientes asintomáticos con insuficiencia aórtica leve a moderada y dimensiones cardíacas normales o ligeramente aumentadas no requieren tratamiento pero sí vigilancia clínica con ecocardiograma cada seis meses, así como antibioticoterapia profiláctica contra endocarditis.

Los sujetos con limitaciones de la reserva cardíaca y disfunción ventricular secundaria no deben realizar actividades ni esfuerzo físico extenuante. Estos pacientes responden inicialmente al tratamiento con glucósidos digitálicos, diuréticos y vasodiladores. Tanto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como los glucósidos digitálicos deben utilizarse en individuos con insuficiencia aórtica grave, dilatación ventricular izquierda y ritmo sinusal, aun en ausencia de síntomas. Debe tratarse la hipertensión arterial; los pacientes con insuficiencia aórtica grave toleran mal la fibrilación auricular y las bradiarritmias, por lo que deben prevenirse.

Quirúrgico

En general, la intervención correctiva no está indicada en enfermos con insuficiencia aórtica crónica grave asintomática, buena tolerancia al ejercicio y función ventricular izquierda normal

Hay acuerdo general de que la intervención correctiva no está indicada en enfermos con insuficiencia aórtica crónica grave asintomática con buena tolerancia al ejercicio y función ventricular izquierda normal; sin embargo, se ha observado que para disminuir el riesgo posoperatorio se debe operar cuando se inicie la disfunción ventricular izquierda. En general, se recomienda cirugía correctiva en pacientes asintomáticos con disfunción progresiva del ventrículo izquierdo y fracción de eyección menor de 50%, volumen ventricular izquierdo o telesistólico mayor de 55 ml/m², o diámetro telesistólico mayor de 55 milímetros.

En pacientes sometidos a reemplazo valvular se observa disminución del tamaño cardíaco y del volumen diastólico ventricular izquierdo, según la disfunción ventricular que se presente en el momento de la intervención quirúrgica.

La mortalidad quirúrgica en sujetos con insuficiencia ventricular izquierda grave y notable aumento del corazón es cercana a 10%, y la mortalidad tardía es de 5% anual; sin embargo, debido al mal pronóstico de estos pacientes sometidos a tratamiento médico se debe valorar la intervención quirúrgica.

ESTENOSIS TRICUSPÍDEA

La estenosis tricuspídea casi siempre es de origen reumático; no ocurre como lesión aislada, pues por lo general se acompaña de valvulopatía mitral

La estenosis tricuspídea casi siempre es de origen reumático. No suele ocurrir como lesión aislada, ya que por lo general se acompaña de valvulopatía mitral; en la mayoría de los pacientes también está afectada la válvula aórtica. El hallazgo de estenosis tricuspídea en necropsias es alrededor de 15% en sujetos con cardiopatía reumática, aunque sólo 5% de ellos tienen manifestaciones clínicas. La estenosis tricuspídea es más común en mujeres de 20 a 60 años de edad.

Fisiopatología

El gradiente de presión diastólica entre la aurícula y el ventrículo derechos aumenta cuando se incrementa el flujo transvalvular durante el ejercicio o la inspiración, y

disminuye durante la espiración. Un gradiente de presión diastólica promedio que exceda 4 mmHg es suficiente para aumentar la presión auricular derecha a cifras que provoquen congestión venosa sistémica, y a menos que se restrinja la ingestión de sodio o se administren diuréticos, se presentarán distensión venosa yugular, ascitis y edema.

Un gradiente de presión diastólica a través de la válvula tricúspide tan bajo como 2 mmHg es suficiente para establecer el diagnóstico de estenosis tricuspídea.

El gasto cardiaco en reposo suele ser muy bajo y no aumenta durante el ejercicio; es causa de las presiones sistólicas normales o ligeramente elevadas en la aurícula izquierda, la arteria pulmonar y el ventrículo derecho, a pesar de que coexista estenosis mitral.

Manifestaciones clínicas

El gasto cardiaco bajo característico de estenosis tricuspídea causa fatiga, y los pacientes refieren incomodidad abdominal debida a hepatomegalia, ascitis y anasarca. Estos síntomas son secundarios al aumento de la presión venosa y no guardan proporción con el grado de disnea. Algunos sujetos manifiestan molestias en el cuello causadas por ondas "a" gigantes en el pulso yugular venoso. Cuando hay ritmo sinusal, la onda "a" en el pulso yugular es alta y puede confundirse con el pulso arterial; se palpa una pulsación hepática presistólica. Los campos pulmonares están limpios, a pesar de la gran ingurgitación de las venas del cuello y la presencia de anasarca.

Los datos de la auscultación incluyen ruido de apertura valvular tricuspídea audible, por lo general opacado por el ruido mitral; se localiza en el borde esternal inferior izquierdo en el cuarto espacio intercostal izquierdo; es de tono alto y corta duración.

La onda "a" en el pulso yugular es alta cuando hay ritmo sinusal y puede confundirse con el pulso arterial

Auxiliares de diagnóstico

En el electrocardiograma aparecen una onda P alta y picuda en la derivación II, y una onda P prominente positiva en la derivación VI, las cuales indican crecimiento auricular derecho.

La radiografía de tórax revela marcada cardiomegalia por el crecimiento de la aurícula derecha, con las venas cava superior y ácigos dilatadas pero sin dilatación de la arteria pulmonar. En los campos pulmonares no hay datos de edema o distribución vascular.

El ecocardiograma muestra movimiento paradójico de la valva septal en diástole. La calcificación de la válvula tricúspide se observa como ecos múltiples y desorganizados. El gradiente transvalvular se puede calcular mediante ecocardiografía con Doppler.

Tratamiento

Aunque el tratamiento fundamental de la estenosis tricuspídea grave es el quirúrgico, la restricción de sodio y la terapéutica con diuréticos pueden disminuir los síntomas secundarios a la acumulación de sal y agua; con esto se logra aliviar la congestión hepática y mejora tanto la función como las condiciones generales, por lo que disminuye el riesgo quirúrgico.

La comlsurotomía no mejora la hemodinámica en pacientes con estenosis tricuspídea en quienes el gradiente de presión diastólica promedio excede de 5 mmHg y el orificio valvular es menor de 2 cm²/m² de superficie corporal. La valvulotomía abierta convierte a la válvula tricúspide en bicúspide desde la perspectiva funcional, lo que mejora de manera sustancial el patrón hemodinámico. Sin embargo, este método no restaura de manera definitiva la válvula tricúspide, por lo que al final debe ser reemplazada; se prefiere una válvula tisular (hística) o bioprotésica a la prótesis mecánica en posición tricuspídea debido al alto riesgo de trombosis.

Aunque el tratamiento fundamental de la estenosis tricuspídea grave es el quirúrgico, la restricción de sodio y los diuréticos pueden disminuir los síntomas secundarios a la acumulación de sal y agua

INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

La fiebre reumática puede atacar de manera directa la válvula tricúspide y por lo general ocurren insuficiencia y estenosis.

Manifestaciones clínicas

En ausencia de hipertensión pulmonar, la insuficiencia tricuspídea por lo general es bien tolerada; sin embargo, cuando ambas coexisten, el gasto cardíaco declina y las manifestaciones de insuficiencia cardíaca se intensifican. Los datos clínicos, consecuencia de gasto cardíaco bajo, consisten en ascitis, hepatomegalia congestiva dolorosa y edema masivo. Los pacientes a veces tienen pulsaciones en el cuello por distensión venosa yugular, las cuales se incrementan con el esfuerzo. Los síntomas de congestión pulmonar pueden ocultar los datos de insuficiencia tricuspídea, los cuales son reemplazados por debilidad, fatiga y otras manifestaciones de gasto cardíaco bajo.

La inspección revela pérdida de peso, caquexia e ictericia, así como pulso yugular incrementado; en la insuficiencia tricuspídea grave pueden advertirse frémito y murmullo sistólico en el cuello. El impulso del ventrículo derecho es hiperdinámico. Al inicio existen pulsaciones sistólicas del hígado, las cuales desaparecen en la fase crónica al tornarse rígido el hígado por cirrosis. El edema y la ascitis son frecuentes.

A la auscultación se percibe un tercer ruido que se origina en el ventrículo derecho y se acentúa con la inspiración. El soplo de la insuficiencia tricuspídea es pansistólico de tono alto; se manifiesta en la región paraesternal derecha, en el cuarto espacio intercostal, y en ocasiones en el área xifoidea. Cuando la insuficiencia tricuspídea es moderada el murmullo puede ser corto.

El soplo de la insuficiencia tricuspídea es pansistólico de tono alto; se manifiesta en la región paraesternal derecha, en el cuarto espacio intercostal y a veces en el área xifoidea

Auxiliares de diagnóstico

La radiografía de tórax muestra cardiomegalia importante secundaria a dilatación del ventrículo derecho, y aumento de la presión auricular derecha que incluye distensión de la vena ácigos y derrame pleural derecho. Puede haber ascitis con desplazamiento del diafragma. Son comunes los datos de hipertensión arterial y venosa pulmonar.

El electrocardiograma no revela características de insuficiencia tricuspídea. Por lo común se detectan bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His, ondas Q en la derivación V1 y fibrilación auricular.

La ecocardiografía con Doppler manifiesta flujo sistólico de ventrículo derecho a aurícula derecha, y es sensible en extremo para detectar insuficiencia tricuspídea. Los datos hemodinámicos y angiográficos muestran presiones diastólicas finales altas, tanto de aurícula como de ventrículo derechos.

Tratamiento

La insuficiencia tricuspídea sin hipertensión pulmonar casi nunca requiere intervención quirúrgica. En algunos pacientes, la dilatación del lado derecho del corazón ocurre meses o años después de la valvulotomía. El tratamiento quirúrgico de la insuficiencia tricuspídea debe realizarse en pacientes con insuficiencia grave secundaria a deformidad de la válvula por fiebre reumática, sobre todo en casos sin hipertensión pulmonar grave.

VALVULOPATIA PULMONAR

Según se mencionó al inicio de este capítulo, la fiebre reumática afecta con menor frecuencia a la válvula pulmonar que a las demás válvulas, y pocas veces es asiento de endocarditis infecciosa. El tipo más frecuente de valvulopatía, la insuficiencia pulmonar, produce un soplo diastólico de alta frecuencia (soplo de Graham Steell) en el borde esternal izquierdo y tiene poca repercusión hemodinámica; si coexiste con hipertensión pulmonar grave aparecerá insuficiencia cardíaca.

LECTURAS RECOMENDADAS

Bloowfield P. Twelve year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprosthesis. N Engl J Med 1991;324:573.

- Fieldman T. Rheumatic mitral stenosis. On the rise again. *Postgrad Med* 1993;93:99.
- Hess OW. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation* 1993;87(supl 5): 1173.
- Palacios I, Block PC, Brandt S, et al. Percutaneous balloon valvulotomy for patients with severe mitral stenosis. *Circulation* 1987;75:778.
- Pn M. Factors determining late success after mitral balloon valvulotomy. *Am J Cardiol* 1993;71:1181.

64 ■ Cardiopatía hipertensiva pulmonar crónica (cor pulmonale crónico)

Miguel Malvárez Valdez

DEFINICIÓN

La introducción del término cor pulmonale se atribuye a Paul D. White, en 1931. El Comité de Expertos de la OMS lo definió en 1963 como "hipertrofia del ventrículo derecho que resulta de padecimientos que afectan la función o estructura pulmonar". El cor pulmonale puede ser ocasionado por diversos tipos de neumopatías, a menudo por la presencia de hipertensión arterial pulmonar debida a hipoxia, hipoxemia y destrucción del lecho pulmonar.

CLASIFICACIÓN

Según el sitio primario de lesión fisiopatológica, el cor pulmonale crónico se clasifica en:

Hipertensión pulmonar precapilar, en la que se observa constricción, obstrucción u obliteración de un componente sustancial del árbol bronquial (p. ej., en neumopatías parenquimatosas obstructivas, restrictivas o mixtas; en enfermedades restrictivas de la pared torácica y en neumopatías oclusivas, como suele ocurrir cuando hay material extraño, sobre todo en usuarios de drogas inyectables, y en la esquistosomiasis).

Hipertensión poscapilar por obstrucción del retorno venoso pulmonar, que aumenta la presión pulmonar precapilar (p. ej., en la insuficiencia ventricular izquierda, en la valvulopatía mitral o aórtica, y en enfermedades venooclusivas pulmonares).

ETIOLOGÍA

El cor pulmonale crónico es ocasionado por diversas neumopatías que pueden clasificarse en: a) enfermedades obstructivas de la vía aérea; b) neumopatía intersticial; c) alteraciones crónicas de la ventilación; d) alteraciones vasculares pulmonares, y e) causas diversas (cuadro 64-1). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la causa más frecuente.

HISTORIA NATURAL (EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA)

El cor pulmonale crónico es un evento final común de algunas enfermedades crónicas que afectan el parénquima pulmonar, los componentes del árbol bronquial y vasos

Cuadro 64-1. Causas de cor pulmonale crónico**Patología obstructiva de la vía respiratoria**

Bronquitis crónica, enfisema, asma, fibrosis quística, bronquiectasias

Neumopatías intersticiales

Fibrosis idiopática, neumoconiosis, colagenosis, posradiación, sarcoidosis

Hipoventilación crónica

Alteraciones de la caja torácica, cifoscoliosis, fibrotórax, toracoplastia

Enfermedades neuromusculares

Poliomielitis

Hipoventilación alveolar y obesidad

Apnea del sueño

Alteraciones de la vasculatura pulmonar

Embolia, tromboembolia pulmonar de etiología diversa, hipertensión pulmonar primaria, arteritis, poliarteritis nudosa, otras vasculitis, anemia de células falciformes

Hipoxia de grandes alturas**Resecciones pulmonares**

El cor pulmonale crónico es un evento final, común de algunas enfermedades crónicas que afectan el parénquima pulmonar, los componentes del árbol bronquial y los vasos sanguíneos

sanguíneos. Las afecciones más frecuentes en su desarrollo son bronquitis crónica y enfisema pulmonar (hasta en 50% de los casos). Por lo general su evolución es variable, con frecuencia asintomática, y se detecta durante el agravamiento o complicación del padecimiento fundamental. Para tratarlo se aplican medidas tendientes a reducir la progresión de neumopatía o vasculopatía pulmonar, lo que reduce las complicaciones de la hipertensión pulmonar y sus consecuencias sobre el ventrículo derecho, sobre todo insuficiencia cardíaca y alteraciones del ritmo cardíaco.

El cor pulmonale coexistente con enfermedad respiratoria crónica es un dato de mal pronóstico, y la muerte suele presentarse en los siguientes tres a cinco años del diagnóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

La esquistosomiasis suele ser causa importante de cor pulmonale crónico en algunos países subdesarrollados, en tanto que en las naciones desarrolladas predomina la EPOC, como sucede en Estados Unidos e Inglaterra. Entre 20 y 30% de los pacientes que padecen cor pulmonale crónico son hospitalizados por insuficiencia cardíaca derecha; afecta más al sexo masculino, y su inicio de presentación ocurre con mayor frecuencia entre los 50 y los 60 años de edad. La supervivencia a tres años a partir del diagnóstico es alrededor de 40 por ciento.

FISIOPATOLOGÍA

Si se considera que el sistema vascular pulmonar es de presión y resistencias bajas, que recibe el gasto cardíaco completo y que puede adaptar notables incrementos de flujo sanguíneo en situaciones como el ejercicio con escaso aumento de la presión, en contraste con el ventrículo izquierdo, se explica la presencia de mecanismos fisiológicos como mayor distensibilidad del ventrículo derecho, adelgazamiento de las paredes arteriales pulmonares, escaso tono muscular de reposo y acción vasomotora limitada del sistema nervioso autónomo, además de redistribución del flujo para algunos capilares que se utilizan cuando es necesario.

El deterioro de la circulación pulmonar obedece a fenómenos que producen vasoconstricción hipóxica, acidosis, decremento del lecho pulmonar, destrucción del parénquima, tromboembolia pulmonar recurrente, hipertensión venosa pulmonar con progreso de insuficiencia ventricular izquierda (la cual produce mayor poscarga con aumento de la presión arterial y de resistencias vasculares pulmonares), hipertrofia ventricular derecha y, por último, insuficiencia cardíaca congestiva.

La vasoconstricción pulmonar prolongada puede obedecer a diversas sustancias vasoactivas que se producen y almacenan en el pulmón, como los mediadores vasoacti-

Los fenómenos que producen vasoconstricción hipóxica, acidosis, decremento del lecho pulmonar, destrucción del parénquima, tromboembolia pulmonar recurrente y otros más dan lugar a deterioro de la circulación pulmonar

vos (histamina, serotonina, angiotensina II y eicosanoides), además de otros mediadores derivados del endotelio (óxido nítrico, prostaglandinas y endotelina-1) cuya función en el desarrollo del tono vasomotor anormal y en la estructura del lecho vascular pulmonar cada día se considera más importante. Es posible que otros agentes aún no identificados contribuyan a dicho fenómeno. Dicha vasoconstricción produce pérdida de vasos distales, progresión del músculo liso hacia arteriolas pulmonares, fibrosis de la túnica íntima, y por último obliteración y obstrucción vascular; la hipertensión pulmonar evoluciona hacia límites críticos por encima de los 25 mmHg de presión media de la arteria pulmonar.

La vasoconstricción pulmonar prolongada puede obedecer a diversas sustancias vasoactivas que se producen y almacenan en el pulmón, como los mediadores vasoactivos histamina, serotonina, angiotensina II y eicosanoides

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pueden ser inespecíficas al inicio del cor pulmonale; después se incrementan los síntomas previos de disnea de esfuerzo, taquipnea, dolor torácico y mareos por aumento del trabajo ventricular derecho, limitación vascular pulmonar y aumento del volumen/ml-minuto cardíaco, sobre todo cuando se realizan esfuerzos. Si la disfunción ventricular derecha se agrava aparecen síncope, edema de extremidades inferiores y ascitis. La exploración física descubre el componente pulmonar del segundo ruido acentuado; si no hay enfisema puede observarse levantamiento anterior del esternón durante la sístole, y si hay enfisema se percibe levantamiento anormal del ventrículo derecho en el epigastrio. Las venas del cuello sufren dilatación anormal que revela una onda sistólica de regurgitación tricuspídea. Pueden detectarse edema periférico y cianosis, y cuando es imposible la adaptación del ventrículo derecho para mantener un gasto cardíaco normal, ocurre insuficiencia cardíaca derecha.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Electrocardiograma

Alrededor de 66 % de los pacientes que padecen cor pulmonale muestra alguno de los siguientes hallazgos en el ECG: hipertrofia ventricular derecha con eje mayor de 100 grados; relación R/S en precordiales derechas ≥ 1 y ondas S mayores de 3 mm en V5 y V6. Puede haber una onda P "pulmonar" mayor de 2.5 mm, aunque éste no es un dato sensible. Es frecuente la presencia de arritmias cardíacas debidas a diversos factores desencadenantes; las más comunes son fibrilación auricular y extrasístoles ventriculares.

Alrededor de 66% de los pacientes con cor pulmonale muestra alguno de los hallazgos que se manifiestan en el ECC, como hipertrofia ventricular derecha con eje mayor de 100 grados

Radiografía de tórax

La evaluación de la arteria pulmonar derecha descendente permite detectar hipertensión pulmonar cuando su grosor es de 16 mm o mayor; si mide 20 mm o más concuerda con hipertensión arterial pulmonar en más de 90% de los casos. El crecimiento del ventrículo derecho es evidente cuando ocupa el espacio retrosternal en la radiografía lateral de tórax.

Ecocardiografía

Este procedimiento no invasivo permite valorar el tamaño de las cámaras del corazón, su movimiento y la funcionalidad de la válvula tricuspídea y la pulmonar, en especial con las técnicas Doppler. Las de modo M son útiles para estudiar la válvula pulmonar como indicador de hipertensión, en tanto que la técnica sectorial bidimensional del corazón mide las dimensiones del ventrículo derecho y el grosor de su pared.

Gammagrafía

En la fase de ventilación-perfusión, esta prueba permite aclarar la causa de la hipertensión pulmonar. Es de bajo riesgo, tiene buena sensibilidad y baja especificidad. Su

utilidad es manifiesta en caso de tromboembolia pulmonar, en la que se observan defectos de perfusión, y es normal cuando hay hipertensión arterial pulmonar primaria. Hay dos modalidades para estudio con el uso de ^{99m}Tc :

- Gammagrama de volumen sanguíneo total con tomas periódicas. Mediante el uso de eritrocitos marcados cuantifica el centelleo en todo el corazón de manera sincrónica a intervalos eléctricos que corresponden a fenómenos mecánicos específicos (sístole y diástole). La fracción de expulsión se calcula comparando el aumento de centelleos al final de la sístole con los que hay al final de la diástole; esto permite valorar la función de cada ventrículo.
- Gammagrama del "primer paso" de la sangre por el corazón. Rastrea el ^{99m}Tc inyectado en la circulación mediante varios ciclos en la mitad derecha del corazón, los pulmones y la mitad izquierda del corazón según la teoría de dilución del indicador. Se puede estudiar en decúbito dorsal, de pie, en reposo y durante el ejercicio, lo que arroja suficiente información sobre la función ventricular derecha. Cuando hay cor pulmonale se detecta reducción de la fracción de eyección del ventrículo derecho.

La fracción de expulsión se puede calcular mediante gammagrafía

Gammagrafía miocárdica con talio

Se utiliza para diagnosticar hipertrofia ventricular derecha secundaria a hipertensión pulmonar de causas diversas. La sensibilidad para valorar la sobrecarga del ventrículo derecho es de 13%. Es una técnica más cualitativa que cuantitativa que no supera al estudio ecocardiográfico, por lo que su uso es limitado.

Arteriografía pulmonar y cateterismo cardiaco

Es el método de mayor especificidad para valorar pacientes que en estudios anteriores mostraron hipertensión pulmonar y cor pulmonale secundario. Confirma la naturaleza de la obstrucción vascular pulmonar, permite hacer mediciones hemodinámicas de los vasos pulmonares y el gasto cardiaco, y destaca las anomalías cardiovasculares en sujetos con cor pulmonale crónico. La detección de presiones arteriales pulmonares en reposo superiores a 25 mmHg confirma el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar. Es un procedimiento invasivo, con riesgo de complicaciones. La sustracción digital es una técnica útil con menor riesgo, ya que no se requiere cateterismo cardiaco.

Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear es el método más adecuado para medir las dimensiones del ventrículo derecho; no es invasiva, no implica radiación al paciente y tiene correcta correlación entre el grosor del ventrículo derecho, la presión y las resistencias periféricas de la arteria pulmonar

Esta técnica no invasiva, que no implica radiación al paciente, es la más adecuada para medir las dimensiones del ventrículo derecho. Su mayor problema es el alto costo. Ha mostrado correcta correlación entre el grosor del ventrículo derecho, la presión y las resistencias periféricas de la arteria pulmonar, y los efectos del tratamiento a largo plazo. En la actualidad hay técnicas de imagen que permiten valorar la morfología del ventrículo derecho, así como la arteria pulmonar y su función. La tomografía computada en espiral y la tomografía computada por emisión de electrones, junto con la resonancia magnética nuclear, permiten el diagnóstico o los diagnósticos diferenciales del cor pulmonale crónico.

Biopsia pulmonar

Permite establecer el diagnóstico de las enfermedades parenquimatosas e intersticiales, la vasculitis o la tromboembolia de pequeños vasos como causa de cor pulmonale crónico.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La manifestación clínica del cor pulmonale crónico es la disfunción del ventrículo derecho; el médico debe investigar otras posibilidades, como insuficiencia ventricular derecha por enfermedad sistémica, padecimientos que causen hipertensión arterial pasiva (insuficiencia ventricular izquierda, estenosis mitral, obstrucción de las venas pulmonares principales) y alteraciones de naturaleza adquirida con neumopatía reactiva. También deben descartarse taponamiento cardíaco, pericarditis, estenosis tricuspídea y síndrome de vena cava superior. El estudio individual y un buen interrogatorio que destaque las características clínicas del caso permitirán al médico establecer los procedimientos para llegar al diagnóstico específico.

TRATAMIENTO

Terapéutica con oxígeno

Los pacientes con PaO_2 menor de 55 mmHg son idóneos para el tratamiento con oxígeno, sobre todo si esa cifra se relaciona con policitemia o con signos clínicos de hipertensión pulmonar y cor pulmonale. Los efectos de la oxigenoterapia se manifiestan como mejoría de los parámetros, como reducción de PCO_2 , hematócrito, presión de la arteria pulmonar y gasto cardíaco.

Con la oxigenoterapia se obtuvo mayor supervivencia, la cual mejoró aún más cuando el oxígeno se administró en forma continua (19 h/día); la mortalidad fue de 45% a cinco años, en comparación con 67% de quienes no recibieron el tratamiento. A largo plazo se observó mejoría neuropsicológica y mejor tolerancia al ejercicio. La reducción de la resistencia vascular pulmonar con oxígeno a largo plazo (más de seis meses) fue significativa en la supervivencia, con aumento subsecuente del volumen sistólico del ventrículo derecho y mejor contenido de oxígeno arterial, así como mayor aporte de oxígeno al corazón, encéfalo y otros órganos vitales.

Si la causa del deterioro cardiovascular es agudización de la EPOC, en el tratamiento contra el broncospasmo se pueden utilizar dosis altas de oxígeno; en casos extremos de hipoxia e hipercapnia suele requerirse ventilación mecánica.

La oxigenoterapia manifiesta sus efectos al mejorar los parámetros como reducción de PCO_2 , hematócrito, presión de la arteria pulmonar y gasto cardíaco

Vasodilatadores

Bloqueadores alfa

Los prototipos fentolamina y tolazolina se han empleado para reducir la hipertensión arterial pulmonar, pero su uso clínico es limitado por sus frecuentes efectos adversos. El prazosín, un bloqueador antagonista postsináptico alfa-1, produce vasodilatación vascular pulmonar y decremento de la presión pulmonar sin cambios en el gasto cardíaco, además de corregir el consumo máximo de oxígeno.

El prazosín produce vasodilatación vascular pulmonar y decremento de la presión pulmonar sin cambios en el gasto cardíaco

Agonistas beta

Producen cambios leves de la presión arterial pulmonar y sus resistencias vasculares, con incremento del gasto cardíaco y reducción de la saturación de oxígeno. También aumentan la fracción de eyección del ventrículo derecho, pero su efecto no se mantiene a largo plazo. El prototipo que se ha estudiado es el pirbuterol.

Bloqueadores de los canales del calcio

Al parecer previenen e incluso revierten la vasoconstricción hipóxica pulmonar; pueden reducir las resistencias vasculares pulmonares y aumentar el gasto cardíaco, pero causan leve disminución de la saturación de oxígeno. El fármaco más estudiado es la nifedipina. Según parece, el verapamilo y el diltiazem no son eficaces.

Hidralazina

Mejora el gasto cardiaco, pero su respuesta para reducir la presión pulmonar es variable. Disminuye la vasoconstricción hipóxica, y en menor grado la saturación de oxígeno; puede mejorar la función ventricular derecha. Su uso a largo plazo se ha limitado porque se vincula con fenómenos como el lupus secundario.

Teofilinas

Las teofilinas reducen la presión arterial pulmonar y las resistencias vasculares sin modificar el gasto cardiaco

Reducen la presión arterial pulmonar y las resistencias vasculares sin modificar el gasto cardiaco. Tienen efecto broncodilatador y respiratorio estimulante, y pueden producir caída de la saturación de oxígeno. A corto plazo mejoran la fracción de eyección del ventrículo derecho.

Bloqueadores de la ECA

Su utilidad teórica es relativa. Cuando se combinan con oxigenoterapia reducen la presión arterial pulmonar y las resistencias vasculares; esto se vincula con aumento del gasto cardiaco e intercambio gaseoso que indica vasodilatación pulmonar.

Digitálicos

Su utilidad es limitada, ya que tienen mayor riesgo de toxicidad por la coexistencia de hipoxemia. Se utilizan en casos de insuficiencia biventricular y para control de arritmias supraventriculares de causa no reversible.

Diuréticos

Su efecto benéfico consiste en mejoría del intercambio gaseoso por disminución del agua extravascular pulmonar y la congestión pasiva; asimismo, reducen la presión diastólica final del ventrículo derecho y su poscarga.

El tratamiento del cor pulmonale por neumopatía crónica tiene como finalidad reducir la neumopatía, lo que no siempre se logra

Por último, el tratamiento del cor pulmonale por neumopatía crónica tiene como finalidad reducir la neumopatía, lo que no siempre se logra. La vigilancia y el control de las arritmias cardíacas deben ser específicos en cuanto a sus características y los factores desencadenantes.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Auger WR. Pulmonary hypertension and cor pulmonale. *Curr Opin Pulm Med* 1995;1(4):303.
- Bethlem EP, Schettino G de P, Carvalho CR. Pulmonary schistosomiasis. *Curr Opin Pulm Med* 1997;3(5):361.
- Dallari R, Barozzi G, Pinelli G. Predictors of survival in subjects with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Respiration* 1994;61(1):8.
- Klinger JR, Hill NS. Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Evaluation and management. *CHEST* 1991;99:715.
- Lewis JR. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336(2):111.
- MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. State of the art (two parts). *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:833,1158.
- Palevsky HI, Fishman AP. Chronic cor pulmonale: etiology and management. *JAMA* 1990;263:2347.
- Skwarski K, Morrison D, Sime P, Lee M, MacNee W. Effects of hypoxia on hormonal balance in chronic obstructive lung disease (COLD). *Thorax* 1993;48:446.
- Turnbull LW, Ridgeway JP, Biernacki W, et al. Assessment of right ventricle by magnetic resonance imaging in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1990;45:597-601.

65 ■ Cardiopatía hipertensiva

César Rivera Benítez

EPIDEMIOLOGÍA

En los países industrializados, la hipertensión arterial esencial afecta a 20% de la población entre los 25 y los 65 años de edad y se reconoce como el factor de riesgo cardiovascular más importante en lo que se refiere a insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto del miocardio, muerte súbita) y accidentes cerebrovasculares, tanto hemorrágicos como trombóticos. En 50% de los sujetos con infarto del miocardio, y en 66% de los que padecen choque, se descubren antecedentes de hipertensión arterial; esto acorta la esperanza de vida y constituye la primera causa indirecta de mortalidad cardiovascular, que en más de 50% de estos pacientes ocurre por insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria. El riesgo cardiovascular para cualquier edad y sexo es proporcional al grado de hipertensión arterial sistólica o diastólica, ocasional o habitual, y es mayor si hay afección de órganos. Cuando otros factores de riesgo coexisten con valores limítrofes (140 a 160/90 a 95 mmHg) se duplica la mortalidad y la incidencia de cardiopatía isquémica. En casos de hipertensión arterial moderada, la morbilidad y la mortalidad en un periodo de ocho años están matizadas por la coexistencia de otros factores de riesgo, sobre todo hiperlipidemia, tabaquismo y diabetes.

La hipertensión arterial esencial afecta a 20% de la población entre los 25 y los 65 años de edad, y se reconoce como el factor de riesgo cardiovascular más importante en cuanto a insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares

El riesgo cardiovascular para cualquier edad y sexo es proporcional al grado de hipertensión arterial sistólica o diastólica

PATOGENIA

La hipertensión arterial ejerce acción directa desfavorable sobre el corazón, ya que constituye una sobrecarga de trabajo a largo plazo para el ventrículo izquierdo, e indirecta porque afecta los vasos coronarios y de otros territorios. La primera acción genera hipertrofia del ventrículo, afección de sus funciones sistólica y diastólica, y por último insuficiencia cardíaca; en cuanto a la segunda, la lesión vascular que más repercute sobre el corazón es la de arterias coronarias, en las que favorece y acelera aterosclerosis con obstrucción de los troncos principales. Este proceso, unido al aumento de resistencia de los pequeños vasos (consecuencia de vasculopatía hipertensiva) y al incremento en el consumo de oxígeno miocárdico (relacionado con la hipertrofia y el mayor trabajo) produce manifestaciones isquémicas de angina, infarto del miocardio y muerte súbita por fibrilación, o bien insuficiencia cardíaca; en la aorta afecta a las capas íntima y media, con formación de aneurismas y eventual insuficiencia valvular por dilatación del anillo, o disección de la íntima que puede extenderse a las arterias coronarias. Además, la hipertensión arterial exagera la regurgitación a través de las válvulas aórtica y mitral, insuficientes por cualquier causa.

La hipertensión arterial ejerce acción directa desfavorable sobre el corazón al constituir una sobrecarga de trabajo a largo plazo para el ventrículo izquierdo e indirecta por afección de los vasos coronarios y de otros territorios

La consecuencia crónica más importante de la hipertensión arterial es la cardiopatía hipertensiva, cuyo sustrato anatómico son los cambios estructurales del miocardio, sobre todo la hipertrofia ventricular izquierda, de la que hay dos tipos básicos: hipertrofia concéntrica, que se caracteriza por el grosor de las paredes ventriculares, e hipertrofia excéntrica, en que las paredes son de espesor normal, pero los diámetros del ventrículo izquierdo están aumentados.

La consecuencia crónica más importante de la hipertensión arterial es la cardiopatía hipertensiva, cuyo sustrato anatómico son los cambios estructurales del miocardio, sobre todo la hipertrofia ventricular izquierda

La incidencia de hipertrofia ventricular izquierda en sujetos con hipertensión arterial límite es de 12%, y en los casos de hipertensión arterial establecida es de 40%. En el estudio de Framingham se encontró hipertrofia ventricular izquierda demostrada por ecocardiografía en 23% de los varones y 15% de las mujeres con hipertensión arterial.

El estudio de Devereaux sobre modelos de hipertrofia del ventrículo izquierdo y remodelado geométrico por hipertensión arterial reveló que de 165 pacientes hipertensos, la mitad tenía masa del ventrículo izquierdo y espesor relativo de la pared normales; 13% presentaba espesor de la pared aumentado con masa normal (remodelado

La correlación hemodinámica/geométrica en pacientes con remodelado ventricular concéntrico indica que se había producido adaptación mecánica

La obesidad es un factor clínico predictivo muy importante, vinculado con alta prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda

La hipertensión arterial induce dos tipos de alteraciones estructurales y funcionales en la pared arterial: vasculopatía hipertensiva e inducción y aceleración de aterosclerosis

El incremento del estrés circunferencial y el tangencial produce alteraciones metabólicas en la pared arterial, como se demuestra por aumento de lisozimas, síntesis de colágena, elastina y colesterol, y mayor contenido de agua, sodio, potasio y calcio

El estrés tangencial o de fricción tiene relación directa con la velocidad y viscosidad sanguíneas; afecta la íntima, que se vuelve más permeable a diversas sustancias y células de la sangre, como lípidos, macrófagos, linfocitos y neutrófilos

A pesar de la mayor demanda de oxígeno por el miocardio, no existe incremento de las dimensiones de las arterias coronarias

concéntrico), y 27% masa incrementada pero espesor relativo de la pared normal (hipertrofia excéntrica). Sólo 8% de los sujetos tenía hipertrofia concéntrica hipertensiva "típica" con aumento tanto de la masa ventricular como del espesor relativo de la pared.

Al establecerse la correlación hemodinámica/geométrica en pacientes con remodelado ventricular concéntrico se encontró que la presión telediastólica de la pared meridional era subnormal como resultado de la adaptación mecánica. La proporción diastólica de hemleje mayor/menor se redujo, lo cual indica una cavidad elíptica. La resistencia periférica fue más alta en el grupo con remodelado concéntrico e hipertrofia. El índice cardíaco fue superior al normal en pacientes con hipertrofia excéntrica, y menor al normal en los que tenían remodelado concéntrico.

Hay otros factores relacionados con hipertensión arterial. La obesidad se considera un factor clínico de predicción muy importante, vinculado con alta prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, ya que amplifica los efectos directos de la hipertensión sistólica sobre el ventrículo izquierdo. La raza negra se relaciona con mayor adelgazamiento de la pared, que es un factor desfavorable en las complicaciones cardiovasculares.

ALTERACIONES VASCULARES EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial induce dos tipos de alteraciones estructurales y funcionales en la pared arterial: a) vasculopatía hipertensiva, relacionada de manera directa con presión sanguínea alta, y b) inducción y aceleración de aterosclerosis. Estos trastornos tienen en común proliferación o hipertrofia (o ambas) de las capas media e íntima, procesos que se observan también en sujetos de edad avanzada no hipertensos: ello sugiere mecanismos patogénicos comunes estimulados por hipertensión arterial, la cual acelera el proceso de envejecimiento.

La hipertensión arterial afecta de manera desfavorable los factores hemodinámicos y de reacción de la pared arterial que determinan lesiones vasculares. Aumentan el estrés circunferencial y el tangencial, y ocurren alteraciones metabólicas en la pared arterial, como se demuestra por aumento de lisozimas, síntesis de colágena, elastina y colesterol, mayor contenido de agua, sodio, potasio y calcio, así como otras anomalías del metabolismo de los nucleótidos cíclicos y de la noradrenalina.

El estrés circunferencial es proporcional al radio arterial e inversamente proporcional al espesor de la pared. El engrosamiento de la capa media, que ocurre por hipertrofia de las células de la musculatura lisa, más aumento de colágena y elastina (que parece requerir innervación simpática), lo mantiene en límites adecuados para evitar dilatación y rotura del vaso.

El estrés tangencial o de fricción mantiene relación directa con la velocidad y viscosidad sanguíneas y afecta la íntima, que se vuelve más permeable a diversas sustancias y células de la sangre, como lípidos, macrófagos, linfocitos y neutrófilos. Las células endoteliales sufren hiperplasia y adquieren forma cuboide. En el espacio subendotelial se acumulan células que seguramente proceden de la musculatura lisa de la capa media y producen tejido conjuntivo. De esta manera se originan engrasamientos focales de la íntima arterial constituidos por filtración celular, tejido conjuntivo y material proteínico procedentes de la sangre y de la propia pared.

El estrés tangencial en la aorta afecta la capa media y puede ocasionar necrosis con formación de aneurismas, tanto en la porción torácica como en la abdominal. A veces se trata de aneurismas disecantes que pueden trastornar la circulación coronaria en la raíz del vaso y producir insuficiencia aórtica aguda.

La vasculopatía hipertensiva inicia en la capa media de las pequeñas arterias y arteriolas, cuyas células musculares lisas se hipertrofian; después aparece proliferación de la íntima y hialinización focal de la media.

A pesar de la mayor demanda de oxígeno por el miocardio, en pacientes hipertensos no están incrementadas las dimensiones de las arterias coronarias, lo que ocasiona velocidad de flujo coronario acelerado; esto puede aumentar el estrés cortante longitudinal de la superficie del endotelio y convertirse en factor importante en la patogenia de la aterosclerosis del paciente hipertenso.

La aterosclerosis afecta primero la íntima de las arterias de calibre grande y medio por proliferación y migración de células musculares lisas de la media y depósito de lípidos; la placa de ateroma resultante disminuye la luz y puede ulcerarse con formación de trombos, los cuales se incorporan a la placa, causan embolia u obstruyen por completo el vaso.

La hipertensión arterial ejerce función aterógena por factores hemodinámicos, con trastornos de la estructura y metabolismo de la pared arterial que modifican su reactividad, la hacen más permeable a los lípidos, estimulan la síntesis local de colesterol y facilitan la agregación plaquetaria en zonas de lesión del endotelio con trombosis mural localizada.

La hipertensión arterial repercute sobre la circulación coronaria; no es raro que los pacientes hipertensos tengan angina sin obstrucciones significativas de las arterias coronarias. La causa puede hallarse en las alteraciones hemodinámicas generales y en la enfermedad funcional y orgánica de las pequeñas arterias de resistencia, así como en la microcirculación inducida por la hipertensión arterial.

De hecho, en los pacientes con hipertensión arterial, la masa ventricular izquierda no se correlaciona con flujo sanguíneo global miocárdico disminuido; sin embargo, al parecer los pacientes con hipertrofia ventricular presentan un patrón de flujo heterogéneo con defectos regionales y un flujo casi normal en regiones no afectadas. Es frecuente que el flujo cardíaco esté disminuido durante el estrés en pacientes hipertensos con patrón de perfusión homogéneo relacionado con el grado de hipertrofia.

La hipertensión arterial tiene función aterógena por factores hemodinámicos, con trastornos de la estructura y metabolismo de la pared arterial que modifican su reactividad

FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN CARDÍACA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En la hipertensión temprana o límite el gasto cardíaco se incrementa, pero el volumen intravascular permanece normal. En la hipertensión ya establecida, no complicada, la función sistólica ventricular izquierda suele ser normal; sin embargo, el llenado ventricular izquierdo se reduce alrededor de 30% en pacientes hipertensos con función sistólica sin alteraciones vinculadas. El llenado diastólico del ventrículo izquierdo en la hipertrofia ventricular izquierda permanece en límites normales; no obstante, si hay hipertensión arterial se vincula con mortalidad, quizá por concentración incrementada de colágena, lo que provoca distensibilidad ventricular izquierda disminuida, respuesta reducida del sistema ciclo de adenilato y reserva del flujo coronario disminuida.

El aumento de la presión sanguínea en el paciente hipertenso puede empeorar la función cardíaca, sobre todo en presencia de medicamentos que interfieran con el soporte adrenérgico del corazón.

La hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión arterial se caracteriza por hipertrofia del miocito, fibrosis miocárdica y cambios estructurales de las arterias coronarias intramurales. Los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda o sin ella tienen disminuida la reserva vasodilatadora coronaria por alteraciones de la microcirculación coronaria. Es probable que esta disminución se inicie con un proceso de mala perfusión y mala nutrición concomitante con el incremento de las demandas metabólicas; después, la mala perfusión es sostenida por incremento de la presión de llenado diastólico, que puede aumentar el componente extravascular de la resistencia coronaria. Es probable que la interacción de estas alteraciones estructurales de miocardio, intersticio y vasculatura coronaria inicie y mantenga un proceso de mala perfusión miocárdica y mala nutrición, que puede provocar depresión funcional del miocardio con pérdida de las proteínas contráctiles, incremento de la fibrosis intersticial y disminución de la función contráctil en la hipertrofia ventricular izquierda de larga evolución. Por último, la regresión de estos procesos mediante tratamiento antihipertensivo adecuado puede contribuir a la normalización de la función cardíaca y a prevenir la insuficiencia cardíaca tardía en la cardiopatía hipertensiva.

En la actualidad se estudia la posibilidad de que el sistema renina-angiotensina participe de manera directa en la patogenia de la hipertrofia cardíaca, y que además ocurra un efecto directo tóxico de la angiotensina II. También es probable que haya un sistema de renina-angiotensina intracardíaco y local capaz de sintetizar todos los componentes del sistema, y que de ahí partan por la vía clásica los péptidos de angiotensina, desde su precursor el angiotensinógeno. Más aún, diversos estudios han demostrado la

El llenado diastólico del ventrículo izquierdo en la hipertrofia ventricular izquierda permanece en límites normales, pero si hay hipertensión arterial se vincula con mortalidad, quizá por concentración incrementada de colágena

En la hipertensión arterial, la hipertrofia ventricular izquierda se caracteriza por hipertrofia del miocito, fibrosis miocárdica y cambios estructurales de las arterias coronarias intramurales

La interacción de las alteraciones estructurales de miocardio, intersticio y vasculatura coronaria inicia y mantiene un proceso de mala perfusión miocárdica y mala nutrición, que puede provocar depresión funcional del miocardio con pérdida de las proteínas contráctiles

La hipertensión arterial con hipertrofia ventricular izquierda ocasiona precarga reducida, seguida de gasto cardíaco alterado

capacidad de regulación y modulación de la actividad en el sistema local en respuesta a una variedad de alteraciones farmacológicas, así como una expresión diferencial de componentes específicos bajo condiciones patológicas que incluyen hipertrofia compensadora y remodelación después del infarto del miocardio, hipertrofia por sobrecarga de presión e hipertrofia por sobrecarga de volumen.

La hipertensión arterial con hipertrofia ventricular izquierda ocasiona una precarga reducida, seguida de gasto cardíaco alterado. La disfunción diastólica provoca con mayor frecuencia disfunción sistólica en la insuficiencia cardíaca hipertensiva, y hay muchos casos evidentes de insuficiencia cardíaca por fracción de eyección baja. La mortalidad debida a insuficiencia cardíaca por inotropismo alterado es mayor que la mortalidad por disfunción diastólica, pero la morbilidad es menor.

Las miocardiopatías hipertensivas se pueden dividir en cuatro categorías ascendentes, acordes con la fisiopatología y el impacto clínico de la hipertensión sobre el corazón:

Grado I. Disfunción ventricular izquierda diastólica con hipertrofia ventricular izquierda no vinculada.

Grado II. Disfunción ventricular izquierda diastólica con hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiografía.

Grado HA. Capacidad de ejercicio normal en términos de consumo máximo de oxígeno.

Grado IIB. Capacidad de ejercicio alterada en términos de consumo máximo de oxígeno.

Grado III. Insuficiencia cardíaca congestiva (disnea severa y edema pulmonar determinado por radiología) con fracción de eyección normal ($\geq 50\%$).

Grado IIIA. Relación masa ventricular izquierda/volumen > 1.8 con poca isquemia miocárdica o sin ella.

Grado IIIB. Masa ventricular izquierda/relación de volumen < 1.8 con isquemia miocárdica significativa.

Grado IV. Perfil de miocardiopatía dilatada; hipertrofia ventricular izquierda y fracción de eyección $< 50\%$.

El intervalo QT en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda está alterado por cambios rápidos y exagerados del intervalo RR debidos a trastornos de la repolarización

Se ha demostrado que en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda el intervalo QT está alterado por cambios rápidos y exagerados del intervalo RR debidos a trastornos de la repolarización, por lo que hay mayor susceptibilidad de arritmias ventriculares graves.

VALORACIÓN CLÍNICA DEL CORAZÓN EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Para determinar si el corazón está afectado por la hipertensión arterial, y en qué grado, se dispone de datos clínicos, radiográficos y ecocardiográficos.

En personas jóvenes son frecuentes las manifestaciones de circulación hipercinética como taquicardia, palpitaciones e inestabilidad vasomotora. En estados más avanzados aparecen trastornos derivados de hipertrofia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda o cardiopatía isquémica. Los enfermos pueden percibir el latido poderoso del ventrículo izquierdo hipertrófico, sobre todo en el decúbito izquierdo, y presentar arritmias, angina de pecho en sus diversas modalidades, disnea de esfuerzo paroxística e incluso edema pulmonar agudo; en ocasiones refieren mareos o cefalea de dudosa importancia y síncope. Deben indagarse antecedentes familiares de hipertensión arterial, factores de riesgo coronario concomitantes, y síntomas y signos de enfermedades que pueden ocasionar la hipertensión arterial.

En la exploración debe prestarse atención a los signos que sugieren insuficiencia cardíaca izquierda o global, como taquicardia, ruido de galope ventricular, estertores pulmonares, pulso alternante, hipertensión venosa, hepatomegalia y edemas.

Un latido sostenido de la punta indica hipertrofia del ventrículo izquierdo; antes que sea evidente puede percibirse un impulso presistólico, sobre todo en decúbito izquierdo, que corresponde al cuarto ruido o "galope auricular", audible en la mitad de los enfermos hipertensos. En estadios de evolución más tempranos, el latido de la punta puede ser normal o hiperdinámico, dato que aunado a pulso carotídeo intenso, taquicardia sinusal en reposo y aumento de la presión arterial sistólica puede indicar circulación

Un latido sostenido de la punta indica hipertrofia del ventrículo izquierdo, el cual puede percibirse sobre todo en decúbito izquierdo

hipercinética juvenil, pero obliga a descartar otras alteraciones como hipertiroidismo, trastornos psiquiátricos y fistulas arteriovenosas.

Los datos a la auscultación son muy variables. Un galope ventricular protodiastólico, palpable o no, puede ser fisiológico en jóvenes, pero debe alertar sobre insuficiencia ventricular izquierda y es muy frecuente en hipertensión maligna.

El primer ruido se retrasa en la hipertensión, lo que facilita la audición del cuarto ruido, que puede confundirse con desdoblamiento del primero. En 80% de los casos, el segundo ruido aórtico está reforzado. Con mucha frecuencia se escucha un soplo sistólico de eyección aórtica funcional o por esclerosis de la válvula, que a menudo es normal aunque el soplo sea de intensidad moderada.

Se han descrito soplos sistólicos y mesodiastólicos en el área mltral. Es raro que el soplo sistólico se deba a insuficiencia mltral funcional; en general, corresponde a calcificación ateromatosa de la valva mltral posterior. Como regla general, los soplos múrales en pacientes hipertensos corresponden a afección orgánica de la válvula.

En la exploración radiográfica, la hipertrofia del ventrículo izquierdo tal vez no altere la imagen, sino simplemente exagere la curvatura del borde ventricular izquierdo en la proyección frontal. Cuando se acompaña de dilatación, dicho borde se desplaza hacia afuera y la punta desciende; en la proyección lateral, el borde posterior sobrepasa la desembocadura de la vena cava inferior en la aurícula derecha. El examen radiográfico permite descubrir diversos tipos y localizaciones de aneurismas y calcificaciones vasculares.

Las alteraciones electrocardiográficas en la hipertensión arterial derivadas de hipertrofia del ventrículo izquierdo y la cardiopatía isquémica relacionada son inespecíficas, ya que ambos trastornos aparecen relativamente tarde, cuando es notoria la alteración del ventrículo. El electrocardiograma es normal cuando menos en 33% de los sujetos hipertensos, por lo que tiene valor pronóstico desfavorable en cuanto a mortalidad, insuficiencia cardíaca y accidentes coronarios.

Con frecuencia, la anormalidad electrocardiográfica más temprana es una onda P que indica disfunción ventricular. Después aparecen alteraciones de la despolarización y repolarización ventriculares, aumento de voltaje del complejo QRS con tendencia a la desviación del eje eléctrico a la izquierda, descenso del segmento ST, inversión de la onda T y ensanchamiento de QRS con prolongación de la deflexión intrínseca, quizás en relación con fibrosis. No son raras las arritmias, en especial las extrasístoles ventriculares y la fibrilación auricular. En general, la evolución electrocardiográfica es paralela a la de la enfermedad.

La ecocardiografía bidimensional y en modo M son las técnicas de exploración más sensibles y específicas para el diagnóstico temprano de cardiopatía hipertensiva. Permiten valorar el grado de hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo, así como las alteraciones de su función sistólica y diastólica. Mediante índices como masa, espesor de la pared y su relación con el radio, acortamiento fraccional del diámetro menor y velocidad de acortamiento circunferencial puede advertirse la evolución de la enfermedad y su modificación por el tratamiento.

La primera manifestación evidente en el ecocardiograma es la disfunción diastólica ventricular; antes de que ocurra la onda, se detecta aumento de rigidez que dificulta el llenado diastólico por retraso en la abertura de la válvula mltral, movimiento del miocardio hacia afuera durante la fase de relajación isovolumétrica y dilatación de la aurícula izquierda. También manifiesta hipertrofia del ventrículo izquierdo antes que otras técnicas diagnósticas.

El segundo ruido aórtico está reforzado en 80% de los casos

La hipertrofia del ventrículo izquierdo quizá no altere la imagen, sino simplemente exagere la curvatura del borde ventricular izquierdo en la proyección frontal

Las alteraciones electrocardiográficas derivadas de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la cardiopatía isquémica relacionada son inespecíficas, ya que ambos trastornos aparecen relativamente tarde, cuando es notoria la alteración del ventrículo

La ecocardiografía bidimensional y en modo M son las técnicas de exploración más sensibles y específicas para el diagnóstico temprano de cardiopatía hipertensiva

TRATAMIENTO

La piedra angular en el tratamiento de la hipertensión arterial es el control del padecimiento fundamental con medidas farmacológicas y no farmacológicas, así como medidas preventivas que eviten las complicaciones señaladas. Shulman y colaboradores han demostrado que el control de la hipertensión arterial en pacientes sin hipertrofia ventricular beneficia el llenado y el remodelado, con disminución relativa del adelgazamiento de la pared ventricular y mejor función diastólica sin alteraciones de la masa del ventrículo izquierdo.

La piedra angular del tratamiento de la hipertensión arterial es el control del padecimiento básico; el control de la hipertensión arterial en pacientes sin hipertrofia ventricular mejora el llenado y el remodelado, con disminución relativa del adelgazamiento de la pared ventricular

En el tratamiento de la hipertensión moderada, todos los medicamentos utilizados redujeron la hipertrofia ventricular izquierda, pero los diuréticos la redujeron de manera más significativa en comparación con otro tipo de fármacos

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son superiores a otros fármacos para promover la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda

Es prudente iniciar el tratamiento con dosis bajas de inhibidores de la ECA en pacientes con hipertensión e insuficiencia cardíaca que también estén recibiendo tratamiento diurético

En relación con el tratamiento de la cardiopatía hipertensiva, la hipertrofia ventricular izquierda es un factor de riesgo independiente y de particular importancia en la morbimortalidad cardiovascular; en la actualidad, su regresión es un objetivo específico de la terapéutica antihipertensiva.

Mediante estudios prospectivos se ha demostrado que la terapéutica con diuréticos no incide en las arritmias ventriculares de pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda en etapa de descanso o posterior al ejercicio intenso. En un estudio del Grupo Cooperativo de la Administración de Veteranos de Estados Unidos se informó que después de dos años de tratamiento antihipertensivo, sólo la hidroclorotiazida redujo de manera significativa la masa ventricular izquierda, en comparación con seis regímenes de tratamiento. En otro estudio de tratamiento de la hipertensión moderada todos los medicamentos utilizados redujeron la hipertrofia ventricular izquierda, pero los diuréticos la disminuyeron de manera más significativa en comparación con otros fármacos. En el tratamiento de la hipertensión sistólica del anciano mediante diuréticos hubo reducción significativa de la hipertrofia ventricular izquierda a cinco años.

Diversos estudios con bases teóricas firmes han demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) son superiores para promover la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. Esta regresión también puede deberse a la capacidad de estos fármacos para normalizar el factor de crecimiento I tipo insulina (IGF-I) relacionado con la patogenia de la hipertrofia ventricular izquierda e independiente del estímulo hemodinámico que se vincula de manera directa con la misma.

Un metaanálisis de los tratamientos para la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en sujetos hipertensos, que comprendió 109 estudios entre 1977 y 1990, reveló que la masa ventricular izquierda disminuyó en 11.9% de los pacientes, y en forma paralela se redujo 14.9% la media de presión arterial. El análisis de covarianza mostró que los inhibidores de la ECA disminuyeron la masa ventricular izquierda en 16.3 % de los casos; los bloqueadores beta en 9%; los antagonistas del calcio en 10.3%, y los diuréticos en 7.7%. Las mayores reducciones absolutas en gramos se produjeron con inhibidores de la ECA. El tratamiento diurético disminuyó sobre todo el diámetro ventricular, en tanto que las demás terapéuticas redujeron de manera predominante el grosor de la pared.

El tratamiento del sujeto hipertenso con insuficiencia cardíaca coexistente apunta a la mejoría de dos anomalías comunes: aumento de la resistencia periférica y mayor volumen de líquido extracelular. El enfoque actual de la terapéutica para estos pacientes consiste en utilizar dosis moderadas de medicamentos que ataquen el volumen y la resistencia, y de preferencia vasodilatadores de acción indirecta que reduzcan la precarga. En esta categoría están los inhibidores de la ECA, los bloqueadores alfa y algunos de los bloqueadores de los canales del calcio. Los inhibidores de la ECA pueden reducir la resistencia periférica, limitar la expansión del volumen intravascular, y aumentar el flujo sanguíneo y la función renal. Cuando se empleen inhibidores de la ECA en pacientes con hipertensión e insuficiencia cardíaca que también estén recibiendo tratamiento diurético, es prudente iniciar el tratamiento con dosis bajas.

Pruebas clínicas recientes han demostrado mejoría acentuada de la reserva vasodilatadora coronaria en pacientes hipertensos después de tratamiento prolongado con antagonistas del calcio.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Diez J, Laviades C. Insulin-like growth factor-I and cardiac mass in essential hypertension: comparative effects of captopril, lisinopril and quinapril. *J Hypertens* 1994;12(supl 4):S31.
- Fouad FM. Cardiac function and dysfunction in hypertension. *Cleveland Clin J Med* 1994;61(5):351.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242.
- Gimelli A, Schneider E, Neglia D, et al. Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(2):366.
- Gottdiener JS, Reda-DJ, Materson-BJ, et al. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(6):1492.
- Iriarte MM, Pérez Olea J, Sagastagoitia D, Molinero E, Murga N. Congestive heart failure due to hypertensive ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1995;76(13):43D-47D.

- Nitemberg A, Antony I. Epicardial coronary arteries are not adequately sized in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(1):115.
- Núñez DB, Lavie J, Cari MH, et al. Comparison of diastolic left ventricular filling and cardiac dysrhythmias in hypertensive patients with and without isolated septal hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994;74:585.
- Papademetriou V. Effect of diuretics on cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Cardiology* 1994;84(supl 2):43.
- Raman VK, Lee YA, Lindpaintner K. The cardiac renin-angiotensin-aldosterone system and hypertensive cardiac hypertrophy. *Am J Cardiol* 1995;76(13):18D.
- Richards M, Gary N, Crozier GI. Role of ACE inhibitors in hypertension with left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* 1994;72(supl):24.
- Schulman DS, Flores AR, Tugoen J, Dianzumba S, Reichek N. Antihypertensive treatment in hypertensive patients with normal left ventricular mass is associated with left ventricular remodelling and improved diastolic function. *Am J Cardiol* 1996;78(1):56.
- Singh JP, Johnston J, Sleight P, Bird R, Ryder K, Hart G. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients is associated with abnormal rate adaptation of QT interval. *J Am Coll Cardiol* 1997;79(4):778.
- Vogt M, Strauer BE. Systolic ventricular dysfunction and heart failure due to coronary microangiopathy in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1995;76(13):48D.
- Wong DN. Echocardiographic left ventricular systolic function and volumes in young adults: distribution and factors influencing variability. *Am Heart J* 1995;129(3):571.

66 ■ Coartación aórtica

Adolfo Chávez Negrete

INTRODUCCIÓN

La coartación aórtica es el estrechamiento congénito de la luz de la aorta en cualquier parte de su trayecto; sin embargo, la presentación más común es a partir del origen de la arteria subclavia, cerca de la inserción del ligamento arterioso. La coartación aórtica ocurre en 7% de los pacientes con cardiopatías congénitas, y es dos veces más común en el varón que en la mujer.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la coartación aórtica dependen del sitio y extensión de la obstrucción, así como de la presencia de otras anomalías cardíacas que la pueden acompañar, como válvula bicúspide aórtica. Muchos niños y jóvenes que la padecen permanecen asintomáticos hasta los 20 a 30 años de edad.

Los síntomas más comunes suelen ser cefalea, claudicación de miembros inferiores (sobre todo con el ejercicio) y extremidades frías.

En la exploración física se puede detectar soplo cardíaco en mesocardio, hipertensión arterial en extremidades superiores con pulsos disminuidos o ausentes en las inferiores. Puede advertirse red venosa colateral en la cara anterior del tórax, e incluso apreciarse mayor desarrollo en la caja torácica. A la auscultación se puede escuchar un soplo holosistólico en foco aórtico e incluso en la región dorsal; su intensidad dependerá del grado de estrechamiento aórtico que resulta del flujo de alta velocidad que atraviesa la lesión.

La hipertensión arterial que acompaña a la coartación aórtica tiene explicación mecánica y hormonal, ya que se ha encontrado liberación de renina-angiotensina y actividad simpática incrementada.

Las manifestaciones clínicas de la coartación aórtica dependen del sitio y extensión de la obstrucción; muchos niños y jóvenes permanecen asintomáticos hasta los 20 a 30 años de edad

DIAGNOSTICO

El electrocardiograma demuestra hipertrofia ventricular izquierda de diversos grados. Se puede corroborar este hallazgo en la telerradiografía de tórax, donde se observa

La telerradiografía de tórax muestra crecimiento del ventrículo izquierdo con dilatación de la aorta ascendente; no es raro encontrar dilatación preestenótica y posestenótica

crecimiento del ventrículo izquierdo con dilatación de la aorta ascendente; no es raro encontrar dilatación preestenótica y posestenótica ("signo del tres"). El "mordisqueo" del borde superior de las costillas, provocado por la erosión que condiciona la dilatación de los vasos intercostales, es un signo radiográfico bastante típico en estos pacientes.

El ecocardiograma bidimensional identifica con claridad el sitio y la longitud de la coartación, en tanto que el estudio Doppler puede valorar el gradiente de presión que hay entre los lados proximal y distal de la coartación.

Mediante ecocardiograma transesofágico o resonancia magnética nuclear se puede apreciar la gravedad de la obstrucción y su relación con las arterias colaterales, datos útiles en la decisión terapéutica.

El cateterismo aórtico está indicado sólo en adultos cuando se sospecha alteración de las arterias coronarias.

COMPLICACIONES

La complicación más notable es la rotura, que ocurre con mayor frecuencia en la aorta ascendente proximal. Puede apreciarse insuficiencia cardíaca por falla ventricular izquierda durante los primeros o últimos años de vida.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

La angioplastia con balón ha sustituido al tratamiento quirúrgico, pero este procedimiento suele acompañarse de reestenosis, inconveniente que ha sido superado con la colocación de Stent

El tratamiento de la coartación aórtica ha cambiado en los últimos años. En lo pasado, la mayor parte de los casos se trataban quirúrgicamente con resección y anastomosis terminoterminal o mediante injerto o parche de subclavia. En los últimos años, la angioplastia con balón sustituyó al tratamiento quirúrgico, pero este procedimiento se acompaña de reestenosis hasta en 30 a 40% de los casos; este inconveniente se ha superado gracias al uso de férula intravascular (stent), lo que ha permitido disminuir la morbilidad y mejorar el pronóstico.

La hipertensión arterial remanente posterior a la intervención quirúrgica o la angioplastia es un fenómeno frecuente.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Ledesma M, Díaz y Díaz E, Alva Espinosa C, et al. Stents in aortic coarctation. Immediate results. Arch Inst Cardiol Mex 1997;67(5):399.
- Siblini J, Rao PS, Nousi S, Ferdman B, Jureidini SB, Wilson AD. Long-term follow-up results of balloon angioplasty of postoperative aortic recoarctation. Am J Cardiol 1998;81(1):61.

67 ■ Cardiopatías congénitas

Ismael Ayala Hernández

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas tienen ocurrencia de 1 por cada 100 nacidos vivos. Alrededor de 10 a 15% de los sujetos con este trastorno sobrevivirán sin tratamiento hasta la edad adulta, pero la mayoría requerirá algún tipo de intervención quirúrgica cardíaca en la infancia.

En México, la persistencia del conducto arterioso es la cardiopatía congénita más frecuente; en Estados Unidos y otros países, el defecto del tabique ventricular es la

malformación más común. Las lesiones que más se observan en el adulto son estenosis de válvula aórtica bicúspide y defecto del tabique auricular.

La persistencia del conducto arterioso es la cardiopatía congénita más frecuente en México, y el defecto del tabique ventricular es la malformación más común en otros países

ETIOLOGÍA

Al parecer, las causas son de tipo multifactorial. Debe haber predisposición genética, tal vez poligénica, y un teratógeno ambiental al que se expone el feto durante un periodo vulnerable. Hay mayor incidencia de defectos cardíacos relacionados con anormalidades cromosómicas, como trisomía, delección y mosaicismo; por ejemplo, el síndrome de Down. Entre los factores ambientales se hallan persistencia del conducto arterioso y estenosis pulmonar periférica, que ocurren como consecuencia de rubéola congénita.

COMPLICACIONES SISTÉMICAS DE LA CIANOSIS

Alteraciones hematológicas

Los problemas hematológicos son comunes en adultos con cardiopatía congénita cianótica. La masa eritrocitaria es regulada por factores que afectan la oxigenación tisular (hística). En respuesta a la hipoxia tisular, células renales especializadas producen eritropoyetina que induce proliferación y diferenciación de las células eritroides en la médula ósea. El aumento de la masa eritrocitaria reduce el déficit de la oxigenación tisular y establece un nuevo equilibrio con hematócrito elevado; sin embargo, el aumento excesivo de la masa eritrocitaria puede alterar la liberación de oxígeno por aumento de la viscosidad sanguínea.

Los pacientes cianóticos pueden dividirse en dos grupos hematológicos definidos en términos de índices eritrocíticos y síntomas de hiperviscosidad: con eritrocitosis "compensada" o con eritrocitosis "descompensada". En la eritrocitosis compensada, el sujeto establece un equilibrio de los niveles de hematócrito en estados de repleción de hierro, con síntomas de hiperviscosidad leves, moderados o ausentes aun con hematócrito elevado, en ocasiones mayores de 70%; en la eritrocitosis descompensada, el paciente es incapaz de establecer un equilibrio, presenta niveles crecientes de hematócrito incontrolables por retroalimentación negativa y cursa con síntomas de hiperviscosidad marcados a graves (cuadro 67-1).

La función del hierro y su deficiencia son aspectos importantes de la eritrocitosis en individuos con cardiopatía congénita cianótica. La deficiencia de hierro aumenta la viscosidad sanguínea por mayor resistencia del eritrocito microesferocítico a la deformación en la microcirculación, y por aumento del número de microesferocitos. Los adultos con cardiopatías congénitas cianóticas y eritrocitosis con frecuencia son sometidos a flebotomía, y en ocasiones a anticoagulación para disminuir el riesgo de infarto cerebral trombótico. Sin embargo, el riesgo de trombosis arterial cerebral no se ha corroborado en estos pacientes; los efectos de la flebotomía son transitorios y la deficiencia de hierro

La indicación más sólida para flebotomía es la hiperviscosidad sintomática en pacientes con cifras de hematócrito mayores de 65 por ciento

Cuadro 67-1. Síntomas relacionados con la cardiopatía congénita cianótica

Eritrocitosis	Diátesis hemorrágica
Cefalea	Piel frágil al sangrado
Desmayo, vértigo, aturdimiento	Sangrado gingival
Alteración mental, del estado de alerta, del sentido de distancia o disociación	Hemoptisis
Alteraciones visuales (visión borrosa o doble), escotomas	Epistaxis
Parestesias de los dedos o los labios	Menstruaciones abundantes
Tinnitus	Hemorragia traumática (heridas accidentales, intervenciones quirúrgicas)
Fatiga o laxitud	Metabolismo de uratos
Mialgias, debilidad muscular	Artritis gotosa
	Osteoartropatía
	Artralgias

inducida por flebotomía incrementa la viscosidad sanguínea total, por lo que no se recomienda efectuar este procedimiento con base sólo en los niveles de hematócrito. La indicación más sólida para flebotomía es la hiperviscosidad sintomática, moderada a grave, en pacientes con niveles de hematócrito mayores de 65%; el objetivo es aliviar los síntomas relacionados con hiperviscosidad en tanto se intenta reducir el grado de deficiencia de hierro inducido por la flebotomía. El tratamiento debe planearse para evitar el círculo de deficiencia de hierro inducida por flebotomía, tratamiento con hierro seguido de respuesta eritrocítica excesiva, recurrencia de los síntomas de hiperviscosidad causados por eritropoyesis deficiente de hierro y nueva flebotomía.

En pacientes con eritrocitosis descompensada y deficiencia sintomática de hierro se ha sugerido utilizar suplementos en dosis pequeñas (65 mg de hierro elemental al día), y vigilar los aumentos resultantes del hematócrito; cuando se detecta incremento, la administración debe interrumpirse.

Metabolismo de uratos

Tanto el aumento en la producción como la disminución de la depuración renal de ácido úrico son factores importantes en la hiperuricemia, la cual ocurre con frecuencia en pacientes con supervivencia tardía.

La incidencia de artritis gotosa aguda en pacientes con cardiopatía congénita cianótica e hiperuricemia es relativamente baja, con frecuencia similar a otras formas de hiperuricemia secundaria. Hay buena respuesta al tratamiento con colchicina; como alternativa son eficaces los corticosteroides intraarticulares, orales o intramusculares. Los antiinflamatorios no esteroideos son menos eficaces, y deben usarse con mucha precaución por sus efectos antihemostáticos. La hiperuricemia en pacientes con artritis gotosa recurrente debe tratarse con uricosúricos, alopurinol o ambos.

La incidencia de artritis gotosa aguda en pacientes con cardiopatía congénita cianótica e hiperuricemia es relativamente baja

Enfermedad pulmonar obstructiva vascular

Consiste en hipertensión pulmonar irreversible y aumento de la resistencia vascular pulmonar, que se genera por alteración estructural del corazón. El término complejo de Eisenmenger se refiere a la presencia de una desviación bidireccional o inversa de un importante defecto del tabique ventricular, y de hipertensión pulmonar a niveles sistémicos causada por aumento de la resistencia vascular pulmonar, en tanto que el síndrome de Eisenmenger indica cualquier otra alteración congénita que produce hipertensión pulmonar y desviación inversa.

Las malformaciones cardíacas que incrementan el flujo pulmonar, la presión arterial pulmonar, la saturación de la sangre que llega a los pulmones y la hipoxemia sistémica tienen mayor riesgo de presentar aumento de la resistencia pulmonar vascular; las alteraciones congénitas que se pueden relacionar con esta condición incluyen importantes defectos de los tabiques ventricular y auriculoventricular, persistencia del conducto arterioso, varias formas de ventrículo único, algunas formas de atresia tricuspídea y tronco arterioso, transposición de los grandes vasos y defectos del tabique auricular.

En la infancia, los síntomas por aumento del flujo pulmonar se vinculan con insuficiencia cardíaca congestiva; más tarde, conforme se incrementa la resistencia pulmonar y el flujo pulmonar disminuye, estos síntomas son reemplazados por fatiga y disnea. Al desarrollarse resistencia sistémica se produce desviación bidireccional, y si ésta es predominantemente de derecha a izquierda ocurre cianosis. Cuando aumenta la resistencia vascular pueden ocurrir insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias. Los síntomas subsiguientes se generan por la cianosis. La mayoría de los pacientes que sobreviven hasta la edad adulta fallecen en el tercero o cuarto decenio de vida.

Complejo de Eisenmenger se refiere a la presencia de una desviación bidireccional o inversa en un importante defecto del tabique ventricular; síndrome de Eisenmenger indica cualquier otra alteración congénita que produce hipertensión pulmonar y desviación inversa

Al desarrollarse resistencia sistémica se produce desviación bidireccional y, si ésta es predominantemente de derecha a izquierda ocurre cianosis

ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN PACIENTES ADULTOS CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA

La cardiopatía congénita es un factor predisponente de endocarditis bacteriana en el adulto; se ha descubierto que cerca de 20% de los sujetos mayores de 18 años de edad

con endocarditis presenta anomalías cardíacas congénitas. El riesgo de endocarditis en la cardiopatía congénita excede al de pacientes con enfermedad reumática o degenerativa.

La patogenia de la endocarditis en el adulto con cardiopatía congénita es similar a la de otro tipo de cardiopatía, e incluye una compleja interacción con el endotelio vascular traumatizado, lo que permite a las bacterias adherirse a su superficie; esto reduce la eficacia de la reacción inmunitaria.

Además de las válvulas cardíacas habituales, la endocarditis puede presentarse en localizaciones atípicas por la gran variedad de defectos congénitos que la provocan, como defectos ventriculares del tabique, coartación de la aorta, válvulas auriculoventriculares comunes, tronco arterioso, conducto arterioso persistente, válvula mitral hendida en pacientes con alteraciones del tabique auricular del *ostium primum*, después de reemplazo de una válvula protésica y en una gran variedad de derivaciones extracardíacas.

La endocarditis puede causar embolización en sitios distantes; aparecen émbolos blandos de la endocarditis izquierdas en 15 a 35% de los casos, y es posible que se distribuyan al azar a lo largo de la circulación sistémica. Pueden ocurrir embolias pulmonares en caso de defectos ventriculares del tabique, tetralogía de Fallot o lesiones derechas.

Casi cualquier microorganismo puede generar endocarditis; los estreptococos alfa (*viridans*) y los estafilococos positivos a coagulasa (*aureus*) son los agentes patógenos más frecuentes. Los gramnegativos causan alrededor de 6% de los casos, y predominan *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Proteus*. Diversos procedimientos médicos (dentales, quirúrgicos, endoscópicos, urológicos y ginecoobstétricos) pueden causar bacteriemia con riesgo de endocarditis.

Los signos y síntomas de lesiones intravasculares son de mayor diversidad en pacientes con cardiopatía congénita que en aquellos con alteraciones valvulares secundarias a enfermedad valvular reumática. En sujetos con cardiopatía congénita son raros los cambios de localización e intensidad de los soplos. La infección en pacientes con endarteritis secundaria a infección con conducto arterioso persistente, coartación aórtica y derivación aortopulmonar o colateral aortopulmonar puede causar aneurismas micóticos, que pueden ser silenciosos o presentar síntomas de masa o hemorragias catastróficas. Es posible que aparezcan síntomas de embolización dependientes del lugar de la lesión.

Deben obtenerse hemocultivos de pacientes con cardiopatía congénita y enfermedad febril de varios días de duración. En estudios de laboratorio también se advierten datos de anemia, leucocitosis, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, hematuria, hipergammaglobulinemia y factor reumatoide positivo. El electrocardiograma debe efectuarse periódicamente. La radiografía de tórax puede mostrar émbolos pulmonares o neumonía en pacientes con embolización de lesiones derechas. El ensanchamiento de la aorta sugiere aneurisma micótico de la aorta ascendente; el ensanchamiento de arco aórtico o aorta descendente sugiere infección del conducto arterioso y coartación de la aorta o de las colaterales aortopulmonares. La ecocardiografía transtorácica, y en especial la transesofágica, son herramientas de gran utilidad para el diagnóstico.

El tratamiento de la endocarditis busca erradicar el microorganismo de manera rápida y permanente, con cura bacteriológica y las menores complicaciones posibles, lo que se logra casi siempre con antibioticoterapia apropiada en dosis altas durante cuatro semanas. Varios procedimientos médicos (dentales, quirúrgicos, endoscópicos, urológicos y ginecoobstétricos) pueden causar bacteriemia con riesgo de endocarditis.

La elección del antimicrobiano se basa en el conocimiento previo de los microorganismos a confrontar y la actividad bactericida deseable.

El riesgo de endocarditis en la cardiopatía congénita excede al de pacientes con enfermedad reumática o degenerativa

En pacientes con cardiopatía congénita hay diversidad de signos y síntomas de lesiones intravasculares en comparación con alteraciones valvulares secundarias a enfermedad valvular reumática

VALORACIÓN PREOPERATORIA

Las arritmias son quizás el problema más común en sujetos que sobreviven a largo plazo tras una intervención quirúrgica por cardiopatía congénita. En cirugía electiva de pacientes con arritmias sintomáticas se recomienda vigilancia electrocardiográfica ambulatoria durante las 24 horas previas a la operación.

La cirugía no cardíaca en pacientes con síndrome de Eisenmenger debe evitarse en lo posible, ya que se relaciona con alto índice de mortalidad perioperatoria (mayor

En pacientes con síndrome de Eisenmenger deberá evitarse la cirugía no cardíaca, ya que se relaciona con alto índice de mortalidad perioperatoria

En pacientes con hipertensión pulmonar deben preferirse las técnicas de anestesia regional

El riesgo de cardiopatía congénita es mayor en fetos de madres con este trastorno, y las cardiopatías cianóticas pueden hacer que peligren tanto la madre como el feto

de 19%). En sujetos con hipoxemia y flujo sanguíneo pulmonar limitado u obstruido debe evitarse el incremento de la primera durante la anestesia mediante hidratación adecuada, mantenimiento de la presión arterial sistémica (para minimizar la desviación de derecha a izquierda) y evitando aumentos de la resistencia vascular pulmonar (con hipocapnia, alcalosis, hiperoxia, baja presión media de la vía aérea), así como incrementos súbitos de los requerimientos de oxígeno causados por anestesia inadecuada.

La hipoxemia y la policitemia se relacionan con hemostasia anormal en pacientes con cardiopatía congénita; no se conoce bien la causa, pero quizás incluya trombocitopenia, disfunción plaquetaria, hipofibrinogenemia, fibrinólisis acelerada y deficiencia de factores de la coagulación. Hay mayor riesgo de sangrado excesivo perioperatorio. Se ha utilizado flebotomía para mejorar la hemostasia a fin de reducir gradualmente el hematócrito por abajo de 65% y normalizar el tiempo parcial de tromboplastina. Durante el perioperatorio debe haber plasma fresco congelado disponible. Fármacos como aspirina, antiinflamatorios no esteroideos y anticoagulantes pueden exacerbar los trastornos hemostáticos, por lo que deben evitarse en el paciente cianótico.

En pacientes con hipertensión pulmonar deben preferirse las técnicas de anestesia regional, y en casi todos los que se sometan a anestesia general deberá efectuarse intubación endotraqueal y ventilación con presión positiva intermitente para mantener una adecuada oxigenación y evitar hipercapnia y acidosis.

EMBARAZO Y ANTICONCEPCION EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA

Cada día aumenta el número de mujeres con cardiopatía congénita que llegan a la edad reproductiva como resultado de selección natural o intervención quirúrgica. Se ha observado incremento del riesgo de cardiopatía congénita en fetos de madres con este trastorno. También se han incrementado los riesgos de aborto espontáneo, baja talla al nacer, mortalidad perinatal y parto prematuro.

Las cardiopatías cianóticas pueden hacer que peligro tanto la madre como el feto. En la tetralogía de Fallot, la disminución normal de la resistencia vascular sistémica del embarazo y la hipotensión por sangrado o por anestesia, pueden aumentar la derivación derecha a izquierda y producir cianosis e insuficiencia cardíaca.

Para la elección de un método anticonceptivo deben cotejarse los riesgos del embarazo con los del método mismo. La oclusión tubaria bilateral es aceptada para pacien-

Cuadro 67-2. Principales cardiopatías congénitas del adulto

		<i>Con disminución del flujo pulmonar</i>
Acianóticas	<i>Con desviación de izquierda a derecha</i>	Tetralogía de Fallot
	Defecto del tabique auricular	Atresia tricuspídea
	Defecto del tabique ventricular	Anomalia de Ebstein
	Persistencia del conducto arterioso	Atresia pulmonar con defecto del tabique ventricular
	Desviación de la raíz aórtica al corazón derecho	
	<i>Sin desviación</i>	Estenosis pulmonar con desviación auricular de derecha a izquierda
	Estenosis aórtica	<i>Con aumento de la resistencia vascular pulmonar</i>
	Coartación de la aorta	
	Estenosis pulmonar con tabique interventricular intacto	
Cianóticas	<i>Con hiperflujo pulmonar</i>	Defecto del tabique ventricular con complejo de Eisenmenger
	Transposición completa de las grandes arterias	Persistencia del conducto arterioso con síndrome de Eisenmenger
	Conexión anómala total de venas pulmonares	Defecto del tabique auricular con síndrome de Eisenmenger
	Ventrículo único	
Otras		
Transposición de las grandes arterias corregida de manera congénita		
Mala posición del corazón		
Bloqueo cardíaco completo congénito		
Corazón modificado quirúrgicamente		

tes con cardiopatía congénita idóneas para intervención quirúrgica y con paridad completa.

Alteraciones específicas

Hay múltiples clasificaciones de las cardiopatías congénitas, las cuales incluyen gran variedad de defectos. En el cuadro 67-2 se mencionan las más importantes por su frecuencia en el adulto.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bashore TM, Lieberman EB. Aortic/mitral obstruction and coarctation of the aorta. *Cardiol Clin* 1993;11(4):617.
- Child JS. Infective endocarditis: risks and prophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(2):337.
- Findlow D, Doyle E. Congenital heart disease in adults. *Br J Anaesth* 1997;78:416.
- Freed MD. Infective endocarditis in the adult with congenital heart disease. *Cardiol Clin* 1993; 11(4):589.
- Mahoney LT. Acyanotic congenital heart disease. *Cardiol Clin* 1993; 11 (4):603.
- Perloff JK. Pregnancy and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(2):340.
- Perloff JK. Systemic complications of cyanosis in adults with congenital heart disease. *Cardiol Clin* 1993;11(4):689.
- Perloff JK, Rosove MH, Child JS, Wright GB. Adults with cyanotic congenital heart disease: hematologic management. *Ann Intern Med* 1988; 109:406.
- Sciscione AC, Callan NA. Pregnancy and contraception. *Cardiol Clin* 1993; 11(4):701.
- Warnes CA. Tetralogy of Fallot and pulmonary atresia/ventricular septal defect. *Cardiol Clin* 1993;11(4):643.
- Webb GD, McLaughlin PR, Gow RM, Liu PP, Williams WG. Transposition complexes. *Cardiol Clin* 1993; 11(4):651.

68 ■ Aneurisma aórtico

César Rivera Benítez

INTRODUCCIÓN Y CLASIFICACIÓN

Un aneurisma es la dilatación permanente de una arteria por debilidad de la pared arterial. Los aneurismas de la aorta son saculares o fusiformes y pueden clasificarse por su etiología en congénitos y adquiridos; se localizan en: *a)* aorta ascendente; *b)* cayado aórtico; *c)* aorta torácica descendente, y *d)* aorta toracoabdominal. Según diversos estudios, 60% de los enfermos no tratados mueren en las 24 horas posteriores al evento, 80% antes de dos semanas y 90% antes de tres meses. La incidencia en países industrializados es de 27 casos por un millón de habitantes, y se relaciona con factores de riesgo como hipertensión arterial no tratada, edad avanzada y enfermedades de la pared aórtica.

Se han propuesto diversas clasificaciones para los aneurismas; la de DeBakey distingue tres categorías: los de tipo I, que se originan en la aorta ascendente y se extienden más allá de ésta y del cayado; los de tipo II, que también se forman en la aorta ascendente pero afectan sólo a ésta, de modo que la disección se detiene proximal a la arteria innominada, y los de tipo III, que tienen lugar en la arteria torácica descendente a partir de un desgarro de la arteria subclavia izquierda y por lo general avanzan hacia la aorta abdominal. La clasificación más utilizada es la de Stanford, que distingue dos tipos de disección aórtica según su localización anatómica: la que afecta a la aorta ascendente se considera tipo A, independiente de la localización del desgarro inicial de la íntima, y todas las restantes se consideran tipo B. Por su forma sencilla, esta clasificación es la más aceptada por los médicos, ya que distingue sólo entre proximales (A)

La muerte en enfermos no tratados ocurre a las 24 horas posteriores al evento, antes de dos semanas y antes de tres meses

Los aneurismas del seno aórtico por lo común son de origen congénito o se deben a síndrome de Marfan, sífilis o endocarditis infecciosa

La frecuencia diez veces mayor de rotura del aneurisma en varones que en mujeres

La complicación más frecuente de cualquier aneurisma es la rotura, que se relaciona con hemorragia súbita y muerte en casi todos los casos

El hematoma por lo regular progresa en sentido distal, pero también puede hacerlo en sentido proximal y en ambas situaciones se comprometerá el suministro de sangre de las ramas de la aorta

y distales (B), y equipara los tipos I y II de DeBakey (por lo demás muy parecidos y que se tratan en forma similar). Hay casos en que es imposible clasificar las características anatómicas, por lo que algunos autores los han denominado aneurismas no A y no B. Cuando el diagnóstico se realiza durante los 14 días posteriores al primer síntoma se denomina forma "aguda", y cuando se hace más tarde es forma "crónica".

Los aneurismas del seno aórtico por lo común son de origen congénito o se deben a síndrome de Marfan, sífilis o endocarditis infecciosa. Los aneurismas de la aorta ascendente son causados a menudo por sífilis, síndrome de Marfan, disección aórtica o necrosis quística de la media sin las demás características del síndrome de Marfan. El aneurisma de la aorta torácica descendente puede deberse a sífilis, arteriosclerosis o disección, y el que se localiza al principio de la aorta descendente, a traumatismo. Los aneurismas de la aorta abdominal suelen tener su origen en aterosclerosis, pero también pueden deberse a sífilis o extensión de la disección aórtica a partir de la aorta torácica.

En el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV se producen múltiples aneurismas que afectan a las arterias periféricas y viscerales como la aorta; aparecen temprano en la vida, incluso en la niñez, y pueden provocar la muerte por rotura. También se han encontrado aneurismas vinculados con esclerosis tuberosa y síndrome linfoganglionar mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki).

La rotura del aneurisma se produce con frecuencia diez veces mayor en varones que en mujeres; en 20% de los casos ocurre durante el primer año, y en 50% durante los cuatro o cinco años siguientes.

Las características macroscópicas de los aneurismas sugieren que se originan principalmente por debilidad estructural de la pared arterial; hay diversos factores que pueden desempeñar una función importante en su desarrollo, como niveles aumentados de colagenasa y elastasa en el tejido aneurismático, así como un compuesto que difiere de la elastasa pero es capaz de hidrolizar su sustrato. Numerosas enfermedades relacionadas con disección aórtica producen alteraciones del tejido conjuntivo. Asimismo, el predominio de aneurismas en varones sugiere una posible anomalía vinculada con el sexo.

HISTORIA NATURAL (EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA)

El tamaño de los aneurismas tiende a aumentar de manera natural por la debilidad de la pared arterial. Cuando comienza el agrandamiento, es común que el proceso se acelere, tal vez porque la presión sobre la pared es proporcional al ancho de la arteria. Cuando los aneurismas aumentan de tamaño suelen formarse coágulos en las capas contra las paredes externas, los cuales pueden causar embolias; sin embargo, esta complicación es rara, y la más frecuente en cualquier aneurisma es la rotura, que se relaciona con hemorragia súbita y muerte en casi todos los casos. En consecuencia, la regla general es que los aneurismas deben tratarse cuando se diagnostican, porque las probabilidades de supervivencia después de la rotura son bajas.

ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y FACTORES PREDISPONENTES

El origen del aneurisma es un hematoma aórtico que acaba disecándose, precedido de desgarro repentino de la íntima aórtica por el que se fuga la sangre de la luz vascular hacia el espesor de la pared aórtica. La columna de sangre generada en el interior de la pared vascular se separa por la fuerza de la presión arterial que le impelen las dos capas (interna y externa) de la media muscular, desgarrando la íntima y acaba por despegarla de la adventicia a lo largo de segmentos de longitud variable. No está claro si lo que inicia la disección es el desgarro de la íntima o una hemorragia en la aorta con media ya enferma y rotura secundaria de la íntima suprayacente.

Las manifestaciones clínicas e histopatológicas dependen del sentido en que progresa el hematoma; lo común es que lo haga en sentido distal, pero también puede ocurrir en sentido proximal. En ambas situaciones se compromete el suministro de sangre de las ramas de la aorta que se encuentran en el camino de la disección, e incluso puede ocurrir que la válvula aórtica esté gravemente afectada.

La estructura concéntrica de la pared de la aorta que soporta las tensiones hemodinámicas está compuesta por las células musculares lisas de la pared de los vasos, elastina y colágena. La aorta del adulto no sintetiza elastina, cuya vida media es de 70 años, por lo que su cantidad en la pared aórtica disminuye con la edad; ello explica por qué el aneurisma aórtico es sobre todo un trastorno de la vejez. La producción de colágena continúa a través de la vida; su síntesis se incrementa en la pared aneurismática, ya que los aneurismas tienen actividad colagenolítica aumentada.

En la actualidad, se acepta que la pared aórtica tiene cierta debilidad intrínseca, que sumada a cambios degenerativos de la media, secundarios al estrés por hipertensión de larga evolución, genera la disección; pero estas consideraciones no explican todos los casos de aneurisma. En la mayor parte de las series estudiadas, 70 a 90% de los pacientes con aneurisma eran hipertensos. Según algunos autores, el embarazo también podría predisponer a disección aórtica aguda, quizá como consecuencia de eclampsia.

Se consideran dos tipos de aneurismas aórticos abdominales: el inflamatorio, que ocurre en 3 a 10% de los pacientes, y el no inflamatorio, que abarca el resto de los casos. En su desarrollo participan tanto factores genéticos predisponentes como la influencia del tabaquismo, que logran provocar una reacción inflamatoria conducida por antígenos.

Los antecedentes de aneurisma aórtico abdominal en familiares de primer grado son factor de riesgo para este trastorno. Las investigaciones se han orientado al estudio de varios genes que codifican componentes de la matriz (como procólgena tipo III), para proteasas del tejido conectivo (como colagenasa tipo IV o matriz metaloproteasa-2) y para antiproteasa (como antitripsina alfa-1 o inhibidores del tejido de metaloproteasas). Aunque se han identificado varios defectos, aún no se aclaran las bases genéticas de la formación de aneurismas.

La incidencia de aneurisma aórtico es mayor en varones que en mujeres, con una relación de 3:1, y su mayor frecuencia ocurre en el sexto decenio de vida. Se consideran factores predisponentes para la disección de aorta un evento inicial y debilidad de la pared arterial (cuadro 68-1).

La hipertensión es un importante factor predisponente; en la mayor parte de las series estudiadas los pacientes con aneurisma eran hipertensos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los aneurismas pueden ser asintomáticos, sintomáticos leves o sintomáticos agudos. Cuando son pequeños rara vez causan síntomas y a menudo pasan inadvertidos. Cuando aumentan de tamaño, el paciente puede advertir los latidos o experimentar síntomas relacionados con compresión (como dolor dorsal leve); hasta en 90% de los sujetos hay manifestaciones agudas de dolor retrosternal o interescapular en el sitio aneurismático; es menos común el síndrome febril, con diaforesis nocturna, pérdida de peso y poco dolor. La manifestación clínica de los aneurismas infrarrenales y otros (según su localización) puede ser súbita; por ejemplo, hemoptisis masiva por pseudoaneurisma o manifestaciones de insuficiencia respiratoria aguda por compresión entre un aneurisma aórtico torácico descendente y la arteria pulmonar derecha crecida, que da como resultado oclusión bronquial izquierda.

Hasta en 90% de los pacientes hay manifestaciones agudas con dolor retrosternal e interescapular

Cuadro 68-1. Factores predisponentes

Factores que con mayor frecuencia incrementan el estrés sobre la pared arterial

- Hipertensión arterial
- Dilatación aórtica y adelgazamiento de la pared arterial
- Válvula aórtica bicúspide o de una comlura
- Coartación aórtica
- Hipoplasia del arco aórtico
- Yatrógenos (cirugía cardíaca y catéteres percutáneos)

Factores que con mayor frecuencia reducen la resistencia de la pared arterial

- Edad
- Síndrome de Marfan
- Embarazo

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Aneurismas infrarrenales e iliacos

Los aneurismas se han diagnosticado por hallazgos incidentales en exámenes físicos sistemáticos

Como el riesgo de rotura es mayor cuando el aneurisma alcanza los 5 cm, se aconseja la intervención quirúrgica en estos pacientes

La rotura de un aneurisma comienza con dolor súbito mal localizado y a menudo como cólico renal

La tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear son los estudios con mayor sensibilidad si se sospecha rotura de aneurisma. La ultrasonografía es el estudio con mayor sensibilidad si se sospecha un aneurisma sin rotura

La ubicación más común del aneurisma es la aorta infrarrenal y a menudo el proceso se extiende hasta las ilíacas primitivas; según su tamaño, puede ser asintomático. En los últimos años, 75% de los aneurismas se han diagnosticado por hallazgos incidentales en exámenes físicos sistemáticos. Igual que la población de edad avanzada, se ha incrementado la edad promedio en el momento del diagnóstico (69 años para varones y 78 para mujeres), con incidencia mayor para el varón (relación de 2:1, aunque se ha informado hasta de 6:1).

Si se sospecha aneurisma de la aorta abdominal con base en los antecedentes del paciente o un latido aórtico prominente, debe efectuarse estudio ultrasonográfico para confirmar el diagnóstico. Aunque no hay criterios generales aceptados para la evaluación masiva del costo-beneficio de la enfermedad, este examen es inocuo y permite la medición exacta del diámetro del aneurisma. La medición transversal tiene mayor valor pronóstico que la longitudinal. Con base en el seguimiento ultrasónico seriado de aneurismas, se demostró que estas lesiones se agrandan 0.5 cm por año, por lo que se aconsejó que las de 6 cm o menores no fueran tratadas quirúrgicamente en octogenarios; posteriormente esta recomendación se extendió a pacientes más jóvenes. Sin embargo, es evidente que en aneurismas de 4 a 6 cm se producen roturas que aún son la causa de muerte más común por este trastorno; por ello, con base en estudios epidemiológicos, suele recomendarse observación cuidadosa y mediciones ultrasónicas seriadas cada seis meses de aneurismas de 4 a 5 cm. Como el riesgo de rotura es mayor cuando el aneurisma alcanza los 5 cm, en estos pacientes se aconseja intervención quirúrgica.

La rotura del aneurisma comienza con dolor súbito mal localizado, por lo común en el área lumbar, algunas veces en la cadera izquierda o derecha, y a menudo como cólico renal; a los pocos minutos aparece un episodio de síncope asociado a hipotensión, seguido de recuperación espontánea y normalización de la presión arterial. Casi siempre hay taquicardia moderada. Se observa hemorragia variable, seguida de coagulación en retroperitoneo. En algunos pacientes estos síntomas iniciales pueden estar ocultos, según el tamaño del aneurisma. La hemorragia primaria va seguida de hemorragia secundaria masiva, que por lo general ocurre pocas horas después y siempre es fatal. Aunque la ultrasonografía es útil, en casos de sospecha de rotura los estudios con mayor sensibilidad son la tomografía axial computada o la resonancia magnética nuclear, porque muestran la integración de la pared del aneurisma con mayor definición y se observa sangre en los tejidos circundantes con mayor exactitud. Con frecuencia se realizan angiografías aórticas, las cuales brindan información adicional significativa que permite localizar con exactitud el desgarrro de la íntima, estimar la magnitud de la disección y evaluar sus repercusiones sobre los principales troncos arteriales. Si la tomografía arroja resultados positivos, debe considerarse la intervención quirúrgica de urgencia.

Aneurismas toracolumbares

Los aneurismas toracolumbares son menos comunes que los infrarrenales, pero la tasa de rotura es casi la misma

La complicación posoperatoria más común en la disección tipo B es la paraplejía; su causa es isquemia posoperatoria de la médula espinal

Estos aneurismas son menos comunes que los infrarrenales, pero la tasa de rotura es casi la misma; su causa es una enfermedad vascular degenerativa. El principal signo es dolor torácico punzante, pero el diagnóstico entraña mayor dificultad cuando los síntomas ocasionados por estructuras vecinas de la aorta dominan el cuadro clínico. El diagnóstico definitivo se hace por aortografía. El tratamiento y el pronóstico dependen del lugar anatómico de la disección.

El tratamiento en la disección de la aorta ascendente (tipo A) es sólo quirúrgico, en tanto que para disecciones de la aorta descendente (tipo B) se recomienda tratamiento combinado medicoquirúrgico. La complicación posoperatoria más común de la disección tipo B es la paraplejía, que ocurre hasta en 40% de los casos; su causa es isquemia posoperatoria de la médula espinal. Se han utilizado diversos métodos y tratamientos para evitar daño isquémico; uno de los más importantes consiste en reducir el tiempo de pinzamiento aórtico, con mantenimiento de adecuada presión de perfusión y uso de

hipotermia moderada. El drenaje espinal, con intervención farmacológica o sin ella, podría tener efecto preventivo, pero los estudios clínicos aún no son convincentes.

Aneurisma disecante de la aorta

En esta afección, el desgarramiento de la íntima aórtica es de tal magnitud que la sangre diseca hacia la media y recorre una distancia significativa; puede coagularse, pero es común que fuerce su camino hacia adentro y reingrese a la luz verdadera de la aorta, o hacia afuera y provoque rotura y muerte por hemorragia. La disección puede comenzar en la aorta ascendente, más o menos a la mitad del camino entre la válvula aórtica y el origen del tronco braquicefálico, o en el origen de la aorta descendente, exactamente debajo del ligamento arterioso.

Cuando la disección comienza en la aorta ascendente, a menudo se produce insuficiencia aórtica por dilatación de la aorta debilitada. Los antecedentes típicos en un joven hipertenso no tratado, o en un paciente con síndrome de Marfan, incluyen dolor torácico anterior opresivo similar al del infarto del miocardio. La presencia de soplo de insuficiencia aórtica debe alertar al médico sobre la disección aórtica, en tanto que la radiografía de tórax que muestra el mediastino ensanchado establece la sospecha diagnóstica. La evaluación debe continuar con carácter de urgencia mediante tomografía axial computada o resonancia magnética helicoidal si las condiciones del enfermo lo permiten, o bien con aortografía, cuya viabilidad en centros especializados se limita a 10% de los pacientes por las complicaciones derivadas del estudio.

La ecocardiografía transesofágica permite obtener imágenes del desgarro de la íntima y de su punto de origen, diferenciar la luz verdadera de la falsa en el seno de la aorta y detectar posibles complicaciones, como insuficiencia aórtica o derrame pericárdico. Por otro lado, la proximidad de la sonda a la raíz aórtica ayuda a observar los orificios de las coronarias proximales e identificar una posible afectación de estas arterias. Otra ventaja es que el estudio puede efectuarse en la misma habitación del enfermo.

Si la disección inicia en el ligamento arterioso, el dolor se sitúa en el área interescapular; sin embargo, tanto los hallazgos radiológicos como la evolución son similares. Hay mayor probabilidad de que la disección aórtica disegue hacia los vasos braquicefálicos y ocasione accidentes cerebrovasculares o episodios isquémicos transitorios.

El tratamiento es médicoquirúrgico, según el estado del paciente. El manejo médico debe ser inicial en algunos pacientes sin dolor o datos de rotura; se orienta al control de la hipertensión arterial con fármacos que reduzcan la contractilidad miocárdica, como agentes simpaticolíticos o bloqueadores del calcio (verapamilo o diltiazem, pero no nifedipina). Se prefieren bloqueadores ganglionares o bloqueadores beta. Si se utiliza un vasodilatador, como nitroprusiato de sodio (que es el medicamento de elección en el control de la presión arterial), también deben usarse bloqueadores beta para atenuar los efectos de la activación refleja del sistema nervioso simpático producidos por el vasodilatador. La presión arterial sistólica debe reducirse a 100 o 120 mmHg. Cuando esta terapéutica estabiliza al paciente por lo común está indicada la cirugía electiva como tratamiento definitivo.

En la disección tipo A, el riesgo de rotura fatal de la aorta ascendente o arco aórtico es extremadamente alto (90%), por lo que se requiere reemplazo inmediato de la aorta. La disección tipo B tiene menor riesgo (a menos que haya hematoma pleural o periaórtico), por lo que se puede controlar médicamente al paciente y más tarde efectuar la intervención quirúrgica. Equipos quirúrgicos expertos han practicado con buenos resultados inserción percutánea de implantes endovasculares para expandir la luz verdadera ocluida de una rama aórtica, y fenestración percutánea del tabique de la íntima para igualar la presión de perfusión en la luz.

En la actualidad, la sobrevivencia del paciente con disección aórtica dado de alta del hospital es de 80% a cinco años y de 40% a 10 años, con vigilancia y manejo médico muy estrechos. La rotura de la aorta complicada por dilatación continua de la luz falsa o por extensión retrógrada de la disección tipo B es causa de 20% de las muertes después de intervención quirúrgica. Entre 15 y 30% de los casos de enfermedad aórtica residual requieren tratamiento quirúrgico en los siguientes 10 años.

Cuando la disección comienza en la aorta ascendente a menudo ocurre insuficiencia aórtica por dilatación de la aorta debilitada

La ecocardiografía transesofágica brinda imágenes del desgarro de la íntima y de su punto de origen

El tratamiento médico se orienta al control de la hipertensión arterial con fármacos que reduzcan la contractilidad miocárdica, entre ellos agentes simpaticolíticos o bloqueadores del calcio

El riesgo de rotura fatal de la aorta ascendente o el arco aórtico es extremadamente alto en la disección tipo A

Aneurismas falsos

Los aneurismas falsos de cualquier localizador! pueden producirse en los primeros meses posteriores a una intervención quirúrgica, o años después

Son de los más comunes; pueden formarse en los sitios en que se anastomosan los injertos arteriales sintéticos y las arterias nativas. Este fenómeno es más frecuente en la ingle, donde se conectan los lados de las arterias femorales comunes a los extremos de las ramas de los injertos aortofemorales. Los aneurismas falsos de cualquier localización pueden producirse en los primeros meses posteriores a una intervención quirúrgica, o años después. En algunos casos, los que aparecen en etapa temprana se relacionan con infección en el sitio quirúrgico y se denominan aneurismas micóticos. Son raros los datos de complicación por tuberculosis.

Una causa cada vez más común de este tipo de aneurismas es la adicción a drogas inyectables. Por lo común hay fiebre vinculada, y la presencia de una masa indurada sensible puede sugerir linfadenitis femoral. Aunque el médico sólo sospeche el abuso de sustancias intravenosas, debe confirmar el diagnóstico de aneurisma falso o micótico mediante ultrasonografía o arteriografía. Estos pacientes por lo general requieren antibióticos, desbridamiento y control de la hemorragia. A menudo es imposible restablecer la continuidad de la circulación, lo cual se relaciona con elevada tasa de amputaciones.

Los aneurismas que aparecen en etapa temprana se relacionan con infección en el sitio de la cirugía y se les denominan aneurismas micóticos

Otra complicación de los aneurismas aórticos son las infecciones por salmonela, las cuales se relacionan con mortalidad elevada, sobre todo por la rapidez de las complicaciones posinfecciosas. La formación de pseudoaneurismas también se debe a traumatismos directos causados por arma de fuego o al origen aberrante de la arteria subclavia derecha (en 1 % de la población).

El diagnóstico temprano, el tratamiento adecuado y los mejores métodos quirúrgicos vasculares dan como resultado un mejor pronóstico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- González Ruiz JM, Sojo MA, Royo JA, Barrueco M, Capurro M, Gómez F. Massive hemoptysis in a patient with an aortic pseudoaneurysm. *Arch Bronconeumol* 1994;30(4):212.
- John R, Korula RJ, Lal N, Shukla V, Lalitha MK. Salmonellosis complicating aortic aneurysms. *Int Angiol* 1994;13(2):177.
- Penner C, Maycher B, Light RB. Compression of the left main bronchus between a descending thoracic aortic aneurysm and an enlarged right pulmonary artery. *Chest* 1994;106(3):959.
- Petre R, Von Segesser LK. Aortic dissection. *Lancet* 1997;349(9063):1461.
- Rasmussen TE, Hallet J. Inflammatory aortic aneurysms. A clinical review with new perspectives in pathogenesis. *Ann Surg* 1997;225(2):155.
- Schattner A, Klepfish A, Caspi A. Chronic aortic presenting as a prolonged febrile disease and arterial embolization. *Chest* 1996;110(4):1111.
- Uhrbrand B, Gilsaa T, Sánchez García R. Non traumatic dissection of the thoracic aorta. A review with special emphasis on postoperative paraplegia. *Ugeskr Laeger* 1994;4:156.
- Van der Vliet J, Boil AP. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 1997;349(9055):863.

69 ■ miocardiopatía dilatada

Dolores Mino León

DEFINICIÓN

La dilatación ventricular ocasiona congestión, aumento de la presión diastólica y del consumo de oxígeno, así como disminución de la actividad contráctil

La miocardiopatía dilatada se caracteriza por dilatación de los ventrículos que ocasiona disminución de la fracción de expulsión, lo que favorece un estado de congestión y aumento de la presión diastólica; además se incrementa el consumo de oxígeno y la actividad contráctil se vuelve deficiente.

ETIOLOGÍA Y GENERALIDADES

Las causas de la miocardiopatía dilatada son múltiples; incluyen deficiencias nutricionales, depósito de amiloide en el músculo cardíaco, anemia, infecciones virales, alcoholismo, enfermedad arterial coronaria y otras no identificadas catalogadas como idiopáticas.

Algunos factores de riesgo identificados son obesidad, antecedente familiar de enfermedad cardíaca como miocarditis, consumo de ciertos medicamentos (p. ej., diuréticos), tabaquismo y alcoholismo.

La miocardiopatía dilatada puede ocurrir a cualquier edad y en ambos sexos; sin embargo, es más común en el varón en la edad adulta.

FISIOPATOLOGÍA

Hay dos mecanismos encargados de compensar y mantener el equilibrio de la función cardíaca: la sobrestimulación adrenérgica y la aparición de hipertrofia miocárdica. El primero favorece la despolarización constante de la célula miocárdica, lo que ocasiona un trastorno en la movilización normal del calcio a nivel de la fibra muscular; esto altera el fenómeno de acoplamiento-desacoplamiento de la fibra muscular, lo que a su vez produce rigidez de la célula miocárdica que se refleja en disminución de la capacidad de contracción y relajación de las fibras musculares del corazón. En el caso de la miocardiopatía dilatada, el estado de sobrestimulación adrenérgica disminuye con el paso del tiempo hasta perderse, lo que se relaciona con decremento del número de receptores adrenérgicos beta; éstos llegan a disminuir hasta 60% en el caso de los receptores beta-1 (P_1), y 40% en el caso de los beta-2 (P_2) (60/40, respectivamente).

El segundo mecanismo de compensación es la hipertrofia miocárdica que aparece cuando aumenta la contracción cardíaca como resultado de mayor concentración de miofibrillas intracelulares; éstas, al ocupar más espacio, relegan el retículo endoplásmico liso y las mitocondrias a espacios reducidos, y en consecuencia alteran su función (captura de calcio y producción de trifosfato de adenosina, o ATP). También se acrecienta la distancia entre los capilares, lo que ocasiona aparición de zonas de baja perfusión que conducen a la muerte celular. Lo anterior favorece la migración de células indiferenciadas llamadas miofibroblastos, que al carecer de oxígeno se transforman en fibroblastos; éstos causan pérdida de las uniones entre células musculares contiguas y favorecen el desarrollo de zonas dispersas de fibrosis, sobre todo en el endocardio.

El estado de sobrestimulación adrenérgica en la miocardiopatía dilatada disminuye con el paso del tiempo hasta perderse

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La miocardiopatía dilatada provoca insuficiencia cardíaca, la cual evoluciona de manera lenta y progresiva hasta etapas avanzadas en que pueden ocurrir edema pulmonar agudo y arritmias secundarias a la alteración de las fibras de conducción. Los pacientes suelen referir palpitaciones y dolor precordial de tipo anginoso (que puede deberse a trastorno del riego coronario).

En la exploración física se observa un sujeto normotenso, con dilatación de las venas del cuello y pulso alternante; cuando hay insuficiencia tricuspídea se puede reconocer pulso yugular sistólico y choque de la punta intenso. A la auscultación se advierte galope diastólico.

La radiografía de tórax muestra cardiomegalia. El electrocardiograma revela alteraciones que dependen del ventrículo afectado; además, se observa crecimiento de uno o ambos ventrículos, así como alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T por defectos de la repolarización. También puede haber bloqueo del haz de His, fibrilación auricular y taquicardia ventricular.

La biopsia de corazón puede ser de utilidad para diferenciar miocardiopatía dilatada de otras enfermedades.

La insuficiencia cardíaca en etapas avanzadas puede llegar a edema pulmonar agudo y cursar con arritmias secundarias

La radiografía de tórax muestra cardiomegalia, en tanto que el electrocardiograma revela alteraciones que dependen del ventrículo afectado

TRATAMIENTO

El tratamiento incluye medidas generales (como restricción del consumo de sal y alcohol, y en las mujeres evitar el embarazo); terapéutica farmacológica con diuréticos, inotrópicos y vasodilatadores, y trasplante de corazón.

Los inhibidores de la enzima «invertidora de angiotensina han sustituido a los diuréticos y digitálicos en este grupo de pacientes

El empleo de vasodilatadores arteriales en la insuficiencia cardiaca ocasiona disminución de la precarga, lo cual mejora el volumen por latido. Los bloqueadores de los canales del calcio tienen efecto inicial benéfico; sin embargo, éste se pierde a corto plazo porque aumenta su acción inotrópica negativa. El uso de inhibidores de la EC A ha sustituido a los diuréticos y los digitálicos en este grupo de pacientes, ya que ha demostrado importante reducción de la mortalidad. Los nitratos combinados con hidralazina incrementan el flujo endocárdico por aumento de la capacitancia venosa, lo que disminuye la precarga. La digoxina tiene escaso efecto en la miocardiopatía dilatada. Los anticoagulantes se emplean porque hay riesgo de embolización.

La colocación de marcapaso disminuye el riesgo de arritmias que pueden ocasionar la muerte súbita del paciente.

El trasplante cardiaco se reserva para pacientes con tiempo de evolución corto (seis meses a partir del diagnóstico) y fracción de expulsión mayor de 15%.

LECTURAS RECOMENDADAS

Abelmann WH. The dilated cardiomyopathies. experimental aspects. *Cardiol Clin* 1988;6:219.
Stevenson LW, Perloff JK. The dilated cardiomyopathies: clinical aspects. *Cardiol Clin* 1988;6:187.

70 ■ miocardiopatía restrictiva

Dolores Mino León

DEFINICIÓN

La miocardiopatía restrictiva es un proceso caracterizado por pérdida de la elasticidad del órgano cardiaco a consecuencia de infiltración, hipercitrización o fibrosis.

PATOGENIA

Las funciones sistólica y diastólica son anormales. La falta de distensibilidad produce alteraciones diastólicas por limitación del llenado ventricular, que provoca aumento de las presiones similar al que ocurre en la fibrosis o el taponamiento pericárdico. Estos cambios afectan a pulmones, hígado y otros órganos.

ETIOLOGÍA

Infiltración por amiloide, radiación al tórax y fibrosis secundaria a cirugía cardiaca son algunas de las causas más frecuentes de miocardiopatía restrictiva

Entre las causas más frecuentes de miocardiopatía restrictiva se hallan infiltración por amiloide, radiación al tórax y fibrosis secundaria a cirugía cardiaca. También la provocan mecanismos inmunitarios que activan en forma exagerada los eosinófilos ante estímulos de tipo parasitario o no parasitario. Otras entidades que pueden ocasionar daño al miocardio son sarcoidosis, síndrome carcinoide y enfermedades del tejido conectivo como escleroderma.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Los datos clínicos que se presentan en el paciente con miocardiopatía restrictiva no pueden catalogarse como característicos de esta enfermedad, por lo que el diagnóstico depende del grado de afección.

En ocasiones, la telerradiografía de tórax permite observar dilatación moderada del corazón, el electrocardiograma muestra complejos de bajo voltaje y el ecocardiograma revela falta de elasticidad.

El diagnóstico diferencial entre miocardiopatía restrictiva y pericarditis es difícil, y en ocasiones es necesario realizar biopsia del músculo cardíaco o exploración quirúrgica.

El tratamiento está orientado a mejorar la sintomatología e incrementar la calidad de vida del paciente. El trasplante cardíaco es una opción para sujetos con escasa función cardíaca.

El tratamiento farmacológico incluye el uso cuidadoso de diuréticos e inhibidores de la ECA para evitar hipotensión, en tanto que el empleo de digitálicos no ofrece beneficio alguno.

La telerradiografía de tórax permite observar dilatación moderada del corazón, el electrocardiograma muestra complejos de bajo voltaje y el ecocardiograma revela falta de elasticidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

Child JS, Perloff JK. The restrictive cardiomyopathies. *Cardiol Clin* 1988;6:289

Report of the WHO/ISFC task force on definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1991;64:437A.

71 ■ miocardiopatía hipertrófica

*Dolores Mino León
Salvador Villazón*

DEFINICIÓN

En esta entidad clínica se observa hipertrofia ventricular sin dilatación. La hipertrofia es segmentaria y ocurre con mayor frecuencia en el ventrículo izquierdo en forma asimétrica; en menos de 10% de los casos es concéntrica y generalizada. Otro sitio frecuente de localización es el tabique interventricular, ya sea en la base, en la punta del corazón o por debajo de la válvula aórtica.

DIAGNOSTICO

En algunos casos el diagnóstico se establece al explorar a familiares de pacientes afectados o al practicar necropsias. Si la búsqueda es intencional, hasta 30% de los familiares presentan la afección.

Cuando se trata de pacientes con diagnóstico reciente, los síntomas referidos son disnea, ortopnea, datos de angina e incluso síncope. En personas jóvenes predominan síntomas isquémicos, y en adultos trastornos del ritmo.

Los síntomas isquémicos predominan en personas jóvenes, y los trastornos del ritmo en adultos.

FISIOPATOLOGIA

Hay dos formas de miocardiopatía hipertrófica. La primera es la idiopática, que ocurre antes de los 40 años de edad (y en algunos casos puede presentarse en menores de 10 años); se relaciona con una forma de transmisión autosómica dominante y suele presentarse en 1 de 10 000 personas. La segunda forma considerada adquirida que se presenta en personas mayores con antecedentes de hipertensión arterial es la que se denomina miocardiopatía hipertrófica hipertensiva.

En la miocardiopatía idiopática se han observado alteraciones de las fibras delgadas y gruesas de los miofilamentos, y se ha implicado en este trastorno al cromosoma

La hipertrofia provoca función diastólica alterada y obstrucción subaórtica; la disfunción diastólica se debe a pérdida de la estructura del retículo endoplásmico liso que contiene calcio iónico

14, ya que en él se localizan los genes que codifican la miosina, en especial la miosina pesada (miosina B cardíaca). A nivel celular se aprecia desplazamiento deficiente de los dos tipos de filamentos y pérdida de su disposición estructural, así como lentitud en la reacción de acoplamiento-desacoplamiento de la miosina y la actina que ocasiona mayor gasto de energía, y en consecuencia mayor consumo de oxígeno.

La hipertrofia provoca función diastólica alterada y obstrucción subaórtica. La disfunción diastólica se debe a pérdida de la estructura del retículo endoplásmico liso que contiene calcio iónico, que es liberado al citoplasma en cada ciclo de contracción y recapturado durante el ciclo de relajación; sin embargo, como es imposible recuperarlo todo cuando hay alteración estructural, queda libre y estimula algunos filamentos que persisten en estado de desplazamiento contráctil, en tanto el resto del músculo está sometido a un estado de relajación diastólica. A este mecanismo, favorecido por el exceso de canales del calcio, se suma el efecto del tejido fibroso que sustituye a las células normales muertas, lo cual conduce a pérdida de estructura elástica del miocardio; como resultado del esfuerzo de la aurícula para llenar una cavidad poco distensible, disminuye la velocidad de relajación y aumenta la presión de llenado ventricular izquierdo.

Por otra parte, en 25% de los pacientes ocurre obstrucción subaórtica, producto de la hipertrofia asimétrica. Esta hipertrofia ocasiona trastornos durante la sístole, que es más enérgica para conservar el gasto cardíaco, lo cual favorece un estado hiperdinámico.

El acercamiento de la parte basal del tabique hipertrofiado a la parte anterior de la válvula mitral cierra el paso de la sangre hacia el ventrículo izquierdo y favorece la obstrucción durante la sístole. Esta obstrucción de tipo funcional favorece un gradiente ventrículo-aorta que requiere aumento de la presión sistólica del ventrículo izquierdo para ser vencido.

La hipertrofia ventricular, la alteración diastólica, la disminución de la capacidad de relajación, el incremento de las presiones de llenado y sistólica del ventrículo izquierdo, así como la obstrucción subaórtica, ocasionan isquemia progresiva, que en algunos casos puede ser letal.

DIAGNOSTICO

El electrocardiograma muestra aumento de amplitud del complejo QRS y ondas Q anormales, alteraciones del segmento ST y ondas T invertidas o isquémicas

La silueta cardíaca en la radiografía de tórax se observa normal; sólo en estados avanzados de la enfermedad puede apreciarse dilatación cardíaca. En el electrocardiograma se advierte aumento de amplitud del complejo QRS, que indica crecimiento del ventrículo izquierdo, además de ondas Q anormales, alteraciones del segmento ST y ondas T invertidas o isquémicas (producto de isquemia o infarto). También puede observarse acortamiento del complejo P-R y aparición de una onda delta, que indica corto circuito de la vía auriculoventricular. En estadio avanzado pueden notarse arritmias, sobre todo extrasístoles ventriculares que pueden ocasionar taquicardias ventriculares.

TRATAMIENTO

La finalidad del tratamiento es mejorar la contractilidad miocárdica y la actividad diastólica, y controlar las arritmias.

Los bloqueadores no selectivos (β_1 y β_2) son de utilidad en pacientes con miocardiopatía

Los bloqueadores beta reducen la actividad simpática y el consumo de oxígeno, ya que disminuyen la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. El objetivo de la terapéutica con estos fármacos es mantener en 60 latidos/mln la frecuencia cardíaca en reposo, y en 130 latidos/mln durante el ejercicio, pero sin reducir en forma importante la presión arterial. Los bloqueadores no selectivos β_1 y β_2 (propranolol, labetalol, etc.) son de utilidad en estos pacientes.

Los antagonistas del calcio aumentan la cantidad de calcio iónico en el citoplasma de las células musculares cardíacas y el número de canales del calcio dependientes del voltaje, por lo que favorecen la contracción muscular, incrementan la relajación y el llenado ventricular, y reducen la sístole y el consumo de oxígeno. Sin embargo, su empleo requiere vigilancia para evitar descenso de la presión arterial y disminución del volumen de expulsión.

El empleo de amlodarona como antiaritmico mejora la actividad arritmogénica y las alteraciones hemodinámicas en 50% de los pacientes; sin embargo, en otro 50% el efecto no es benéfico, por lo que es necesario realizar un estudio electrofisiológico para decidir su empleo.

La disopiramida es otro antiaritmico eficaz que ejerce un efecto inotrópico negativo e incrementa las resistencias periféricas, lo cual disminuye el gradiente ventrículo-aorta producto de la obstrucción dinámica de la enfermedad.

El uso de marcapaso y desfibrilador tiene por objeto disminuir la actividad arritmica en pacientes que no respondieron al tratamiento farmacológico o no lo toleraron.

La intervención quirúrgica es de utilidad en casos que no mejoraron con tratamiento médico o que tienen gradientes transobstructivos mayores de 50 mmHg. La sintomatología mejora en cerca de 75 % de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, no así la esperanza de vida.

El marcapaso y el desfibrilador tienen por objeto disminuir la actividad arritmica en pacientes que no respondieron al tratamiento farmacológico o no lo toleraron

LECTURAS RECOMENDADAS

Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: one disease or several? *Br Heart J* 1990;63:263.

Marón BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 1993; 18:637.

72 ■ mlocarditis

Sergio A. Islas Andrade

DEFINICIÓN

La mlocarditis es la inflamación del tejido mlocárdico consecutiva a infecciones bacterianas o virales, infestaciones parasitarias, reacciones autoinmunitarias causadas por agentes tóxicos externos como químicos, drogas o radiaciones, la cual puede afectar a la mlofibrilla cardiaca en sí, al intersticio o los componentes vasculares; también puede ser resultado de reacciones de hipersensibilidad a gérmenes, como estreptococo beta hemolítico (causante de la fiebre reumática aguda).

La inflamación del tejido mlocárdico consecutiva a infecciones bacterianas o virales, infestaciones parasitarias y reacciones autoinmunitarias o de hipersensibilidad se denomina mlocarditis

PATOGENIA

La lesión del mlocardio puede ser aguda o crónica, localizada o difusa, muy leve o grave. Por estas razones, el cuadro clínico suele tener diversas características, como pasar inadvertido, constituirse en molestias inespecíficas o ser muy grave y culminar en la muerte del paciente. El ataque inespecífico al mlocardio produce inflamación de la mlofibrilla con mlositólisis y necrosis, acompañadas de reacción inflamatoria del intersticio. Según la intensidad del proceso inflamatorio, si este daño histológico es difuso y muy grave se traduce en dilatación del corazón e insuficiencia cardiaca, o en cambios insignificantes si es localizado y leve. El ataque específico al músculo produce alteraciones en la conducción del estímulo (bloqueo AV, bloqueos de rama) o causa arritmias activas (extrasístoles y taquicardia auricular o ventricular). Si la inflamación desaparece, se restituye la función contráctil y desaparecen los trastornos del ritmo que suele presentar el paciente. Si el proceso inflamatorio inicial no deja lesiones cicatrizales difusas, o si éstas no ocurren de manera específica durante las alteraciones de la conducción, la función mecánica y eléctrica del corazón alcanza de nuevo la normalidad. Si queda algún foco de fibrosis en el sistema de conducción puede originar trastornos en la conducción de evolución crónica (bloqueo de rama) o focos ectópicos que provocan extrasístoles reiteradas que a menudo son secuela crónica del proceso inflamatorio. En

El ataque al músculo produce alteraciones de la conducción (bloqueo auriculoventricular o de rama) y arritmias

ocasiones el daño mlocárdico es de mayor magnitud, y aunque se restituye la función cardíaca subsiste la dilatación leve de las cavidades cardíacas. Si el daño mlocárdico es muy grave, las mlofibrillas son sustituidas por fibrosis, lo que causa dilatación importante de las cavidades ventriculares, insuficiencia cardíaca y trastornos del ritmo y de la conducción; con el tiempo, el cuadro agudo se transforma en mlocardiopatía dilatada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de mlocarditis aguda dependen del proceso etiológico y las manifestaciones propias de la inflamación mlocárdica aguda

Las manifestaciones clínicas de mlocarditis aguda dependen sobre todo de dos factores: el proceso etiológico y las manifestaciones propias de la inflamación mlocárdica aguda. En ocasiones el primero domina todo el cuadro, ya que se expresa con síntomas y signos muy floridos, como fiebre reumática activa y lupus eritematoso sistémico. En el segundo caso, las manifestaciones pueden seguir alguno de los siguientes derroteros: *a)* cuando el cuadro de mlocarditis pasa inadvertido y sólo se sospecha su existencia tiempo después, al aparecer cardiomegalia sin razón aparente o algún trastorno de la conducción (bloqueo de rama) o del ritmo (extrasístole); *b)* cuando en el curso del padecimiento acompañan a un cuadro de pericarditis aguda (mlopericarditis), por lo que predominan manifestaciones de inflamación pericárdica (dolor precordial, frote, derrame, etc.) y la alteración mlocárdica sólo se sospecha al observar dilatación de las cavidades, trastornos del ritmo o alteraciones de la conducción simultáneas a los signos de pericarditis, y *c)* cuando la mlocarditis se manifiesta por malestar general, fatiga y astenia. Un signo clínico de gran utilidad de sospecha diagnóstica de mlocarditis es la taquicardia sinusal que no guarda relación con fiebre o durante el sueño; en estos casos también puede haber ritmo de galope. En los enfermos más graves hay síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva con cardiomegalia, ruidos cardíacos apagados y, en ocasiones, soplos sistólicos de insuficiencia mltal.

DIAGNOSTICO

La radiografía de tórax confirma la presencia de cardiomegalia global con signos de hipertensión venocapilar. El electrocardiograma muestra trastornos de la conducción AV (bloqueo AV de primer grado o mayor), trastornos de la conducción intraventricular (bloqueos de rama), imágenes sugerentes de infarto del mlocardio agudo y trastornos del ritmo. Cuando desaparece la inflamación mlocárdica con frecuencia también lo hacen la cardiomegalia y los signos de congestión pulmonar, así como las alteraciones electrocardiográficas, aunque no es raro que permanezcan como secuela alteraciones de la repolarización y trastornos del ritmo.

Para el diagnóstico de mlocarditis son esenciales tanto el cuadro clínico general como los signos específicos de inflamación mlocárdica; así, en la mlocarditis diftérica es muy importante establecer antes el diagnóstico de difteria, y lo mismo sucede con las mlocarditis reumática, lúpica y de Chagas. Una vez identificado el proceso etiológico deberán buscarse signos específicos de mlocarditis; en este sentido, los métodos indicados para corroborar el diagnóstico son exploración física, electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma. En ocasiones, los exámenes de laboratorio son muy útiles para reconocer el proceso etiológico (p. ej., anticuerpos antinucleares para el lupus eritematoso, reacción de Machado para la enfermedad de Chagas); sin embargo, otras veces su utilidad es muy limitada (cultivo de sangre, heces o esputo para identificación de virus) o nula (carditis reumática).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la mlocarditis consiste en medidas generales como reposo absoluto, medidas orientadas a aliviar los síntomas derivados de la insuficiencia cardíaca y medicamentos antiinflamatorios

En primera instancia, el tratamiento incluye medidas generales como reposo absoluto, dieta blanda y laxantes suaves que eviten el estreñimiento producido por el reposo; en segundo término, medidas orientadas a aliviar los síntomas derivados de la insuficiencia cardíaca, como dieta hiposódica, diuréticos (cuando estén indicados) y digitálicos. Estos últimos deben usarse con cautela, ya que el mlocardio inflamado es muy sensible a

la intoxicación digitalica. Por último, se utilizan medicamentos antiinflamatorios en padecimientos en que han demostrado eficacia, como los de origen autoinmunitario (lupus eritematoso generalizado y carditis reumática activa).

En efecto, los corticosteroides han demostrado eficacia en casos graves de miocarditis lúpica y reumática, por lo que se recomienda su administración; sin embargo, están contraindicados si la miocarditis es de origen infeccioso, ya que lejos de producir un efecto benéfico tienden a generalizar el proceso séptico. En cuanto al tratamiento esteroideo en la miocarditis viral, algunos autores argumentan que su efecto es nocivo, ya que favorecen la necrosis tisular (hística) y la reproducción de los virus; sin embargo, en otros casos se ha observado mejoría clínica de la miocarditis aguda, por lo que hasta ahora no hay controversia respecto de su utilidad o riesgo.

Cuando la miocarditis es resultado de un proceso septicémico debe tratarse con el antibiótico específico para el germen infectante. En la miocarditis de Chagas se ha utilizado tratamiento combinado de trimetoprima y sulfas, pero en la fase crónica esta terapéutica no evita el daño miocárdico ya establecido.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic descriptions of myocarditis. *J Amer Col Card* 1991; 18:1617.
- Rose NR, Herskowitz A, Neumann DA, Neu N. Autoimmune myocarditis: a paradigm of post-infection autoimmune disease. *Immunology Today* 1988;9:117.
- Woodroof JF. Viral myocarditis: a review. *Amer J Pat* 1990; 101:427.

73 ■ Tromboembolia pulmonar

Fernando Laredo Sánchez

DEFINICIÓN

La tromboembolia pulmonar se caracteriza por la formación de trombos en venas periféricas, por lo común en miembros inferiores, con embolización posterior de la arteria pulmonar; esto provoca diversos grados de interrupción del flujo sanguíneo en el circuito pulmonar, así como vasoconstricción arterial condicionada por factores reflejos y bioquímicos, con incremento importante de la presión de la arteria pulmonar y subsecuente insuficiencia del ventrículo derecho.

EPIDEMIOLOGÍA

La tromboembolia pulmonar es muy frecuente en pacientes hospitalizados. En Estados Unidos se calcula que el número de casos es de 50 000 a 200 000 por año, y se considera la tercera causa de mortalidad intrahospitalaria. En México no hay estimaciones disponibles del número de casos, pero la cantidad sin duda es importante, ya que los factores de riesgo conocidos tienen alta prevalencia en la población mexicana. La variabilidad de las cifras se debe a que la tromboembolia pulmonar no se diagnostica en todos los casos, y también a que con frecuencia es la complicación final de otras enfermedades, que por lo común se registran como causas de muerte. Es importante concebir la tromboembolia pulmonar como una complicación de otras enfermedades, por lo común graves, al evaluar la frecuencia e importancia de este padecimiento y su prevención, así como el efecto de esta última sobre la mortalidad hospitalaria en general. Al analizar la incidencia de tromboembolia pulmonar se advierte que hay fallas importantes en la

Después de cirugía abdominal se desarrollan trombosis venosas de miembros inferiores hasta en 33% de los pacientes y en 50% de aquellos que son intervenidos de la cadera, y sólo 10% tienen expresión clínica

Los factores de riesgo de tromboembolia pulmonar son determinados por situaciones que predisponen a enfermedad venosa en miembros inferiores por hipercoagulabilidad, daño endotelial, disfunción del sistema venoso y estasis

Los émbolos que llegan al pulmón se deben a trombosis de extremidades inferiores; se desprenden por acción del flujo venoso y se incrustan en las arterias pulmonares

detección de casos que podrían ocasionar mortalidad excesiva, cuando en realidad muchas veces sólo es el acontecimiento terminal de una enfermedad incurable.

Es frecuente la formación de trombos en miembros inferiores de pacientes quirúrgicos (y quizá en cualquier paciente del medio hospitalario). Mediante pruebas con fibrinógeno marcado se ha establecido que hasta 30% de los sujetos mayores de 40 años sometidos a intervención quirúrgica de más de 20 minutos, bajo anestesia general y sin profilaxis con heparina, desarrollan trombosis venosa profunda en extremidades inferiores; después de operación abdominal la frecuencia es de 14 a 33%, y luego de realizar cirugía de cadera llega hasta 50%. Sólo 10% de esas trombosis tienen expresión clínica.

La tromboembolia pulmonar por lo común es una complicación intrahospitalaria que ocurre en pacientes con riesgos conocidos. En series de necropsias se ha determinado que hasta 90% de los casos comprobados de tromboembolia pulmonar tienen al menos un factor de riesgo conocido; sin embargo, las poblaciones de control también presentan factores de riesgo, aunque en menor porcentaje, los cuales están determinados por situaciones que predisponen a enfermedad venosa en miembros inferiores por hipercoagulabilidad, daño endotelial, disfunción del sistema venoso y estasis, como edad avanzada y cáncer (hipercoagulabilidad), insuficiencia cardíaca, reposo prolongado en cama, cirugía ortopédica de fémur y cadera, cirugía ginecológica, sujetos politraumatizados y enfermedad vascular cerebral (estasis y daño vascular directo), obesidad y tabaquismo (insuficiencia venosa crónica y daño endotelial). La alta frecuencia de estos factores de riesgo en la población hospitalaria común impide determinar cuándo utilizar profilaxis; por ello se ha generalizado el empleo de anticoagulación profiláctica si las enfermedades del paciente lo permiten.

HISTORIA NATURAL (EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA)

De los émbolos que llegan al pulmón, 90% se origina en trombosis de extremidades inferiores por interacción de los factores ya mencionados; se desprenden por acción del flujo venoso y se incrustan en las arterias pulmonares, a las que llegan hasta donde el calibre de estos vasos lo permite. Este fenómeno produce cambios importantes en la circulación pulmonar; p. ej., se incrementa la presión del sistema arterial pulmonar con sobrecarga del ventrículo derecho; esta alteración es de particular importancia, ya que en estudios controlados se ha demostrado que la sobrevida del paciente depende de la reserva funcional del ventrículo derecho.

La embolia pulmonar ocasiona daño endotelial con producción de factores procoagulantes, proliferación excéntrica de la íntima e incremento del tamaño del coágulo, así como estímulos bioquímicos y reflejos que provocan vasoconstricción generalizada y formación de cortos circuitos arteriovenosos, ya que dejan zonas sin perfundir y perfunden zonas no ventiladas; esto origina hipoxia, hipertensión arterial pulmonar y dilatación e insuficiencia de cavidades cardíacas derechas, lo que explica los síntomas de la enfermedad, como hiperventilación, igual que los datos radiológicos y electrocardiográficos.

La evolución ulterior de la trombosis va de lisis temprana, que ocurre en 24 a 48 h, hasta organización, fibrosis y posterior recanalización que se desarrolla en un periodo de meses. En 10% de los casos en que no se puede establecer circulación colateral a la zona obstruida se presentan infartos pulmonares con posterior fibrosis y retracción cicatricial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la tromboembolia pulmonar son variables; entre otros factores por el tamaño del émbolo y el volumen total de la vasculatura afectada cuando se trata de episodios múltiples.

Los únicos síntomas detectables en la microembolia de repetición son los de insuficiencia cardíaca derecha cuando la proporción de vasculatura pulmonar afectada es importante.

El cuadro más frecuente es la tromboembolia pulmonar aguda sin condensación pulmonar. Se presenta en sujetos con factores de riesgo de tromboembolia pulmonar, y

se caracteriza por taquipnea (más de 20 respiraciones por minuto) en 80% de los casos, y dolor torácico en 70 a 90%; casi todos los pacientes manifiestan ansiedad, y con menor frecuencia hemoptisis, fiebre, roce pleural, sibilancias o estertores crepitantes.

En la embolia masiva están ocluidas dos arterias lobares o más. El cuadro clínico más frecuente es choque cardiogénico con frecuente desenlace fatal a muy corto plazo.

El pronóstico de la enfermedad embólica pulmonar depende de la magnitud de la embolización, y sobre todo de la reserva funcional del ventrículo derecho, por lo que es peor en pacientes con enfermedad cardiovascular previa.

El pronóstico de la enfermedad embólica pulmonar depende de la importancia de la embolización y de la reserva funcional del ventrículo derecho

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

En los exámenes de laboratorio y gabinete se encuentra hipocapnia en 95% de los casos; también es frecuente la hipoxemia, aunque 20% de los sujetos presentan pO_2 normal.

La radiografía simple de tórax muestra alteración hasta en 80% de las situaciones, pero con frecuencia sin datos específicos, como pérdida de volumen, atelectasias lobar, derrame pleural, condensación parenquimatosa y signos de hipertensión pulmonar.

El electrocardiograma revela taquicardia en todos los casos y de manera ocasional signos de dilatación de cavidades derechas manifestados por la conjunción de SI y Q3.

El diagnóstico inicial se establece mediante gammagrama pulmonar de perfusión-ventilación, el cual tiene excelente sensibilidad, sobre todo si hay datos clínicos y el paciente presenta factores de riesgo. Para evaluar esta prueba deben seguirse algunas reglas de interpretación (cuadro 73-1). Cuando la probabilidad es intermedia, puede requerirse arteriografía pulmonar confirmatoria, que según estudios recientes es necesaria en 33% de los casos como máximo. Se considera que la arteriografía pulmonar es idónea para detectar tromboembolia pulmonar, pero su complejidad técnica y costo obligan a usarla sólo en casos de duda para aplicar tratamiento fibrinolítico o valorar la necesidad de trombectomía quirúrgica; su morbilidad es de 1 % y la mortalidad de 0.5 por ciento.

El electrocardiograma revela taquicardia en todos los casos y en ocasiones signos de dilatación de cavidades derechas por conjunción de SI y Q3

También se ha informado que la ecocardiografía transesofágica es útil para confirmar el diagnóstico de embolia pulmonar masiva, por lo que se sugiere utilizar este método para evaluar pacientes graves en unidades de cuidados intensivos.

En fecha reciente se planteó que la angiografía mediante resonancia magnética nuclear es el medio óptimo para diagnosticar tromboembolia pulmonar, ya que no es invasiva y detecta tanto la embolia pulmonar como las trombosis en extremidades en un solo estudio; sin embargo, su validación definitiva aún está en evaluación.

Se ha planteado que la angiografía mediante resonancia magnética nuclear es el medio óptimo para diagnosticar tromboembolia pulmonar, ya que no es invasiva y detecta tanto la embolia pulmonar como las trombosis en extremidades

PROFILAXIS

Debido a la alta incidencia de esta complicación intrahospitalaria habrá de considerarse el tratamiento profiláctico en todos los pacientes hospitalizados (siempre y cuando no

Debe considerarse el tratamiento profiláctico en todos los pacientes hospitalizados (si no hay contraindicaciones), sobre todo si presentan factores de riesgo o se someterán a intervención quirúrgica bajo anestesia general

Cuadro 73-1. Interpretación diagnóstica de la gammagrafía de ventilación-perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$)

Normal	Gammagrafía de perfusión normal
Probabilidad baja	Pequeñas diferencias $\dot{V}/\dot{Q}$
	Diferencias $\dot{V}/\dot{Q}$ sin correlación radiológica
	Defectos de perfusión menores que las alteraciones radiológicas
Probabilidad intermedia	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con alteraciones de perfusión
	Defectos de perfusión de tamaño similar a los observados en la radiografía de tórax
	Discordancia $\dot{V}/\dot{Q}$ de tamaño grande
Probabilidad alta	Dos o más discordancias $\dot{V}/\dot{Q}$
	Defecto de perfusión mayor que los infiltrados de la radiografía de tórax

La anticoagulación con heparina con carga rápida de 5 000 U es el tratamiento más común de la tromboembolia pulmonar

Debe mantenerse un nivel adecuado de anticoagulación, y se considera que la International Normalized Ratio debe ser entre 3 y 4.5

Si se presentan embolias de repetición a pesar de anticoagulación adecuada deberá evaluarse la colocación de filtros en la vena cava

haya contraindicaciones), sobre todo si presentan factores de riesgo o si se someterán a intervención quirúrgica bajo anestesia general.

La profilaxis incluye medidas generales, como medias elásticas y ambulación posquirúrgica temprana, pero en primer término está dirigida a evitar la coagulación anormal con dosis bajas de heparina o heparina de bajo peso molecular. La dosis profiláctica común de heparina es de 5 000 U por vía subcutánea cada 8 a 12 horas.

Las heparinas de bajo peso molecular son fracciones de heparina natural que tienen algunas ventajas importantes, como mayor eficacia en la prevención de tromboembolia pulmonar; se aplican en una sola dosis cada 24 horas por vía subcutánea y por lo general no requieren vigilancia de los tiempos de coagulación. Su dosis única cada 24 horas, y el hecho de no vincularse con hemorragias anormales, permite su uso después del alta del hospital; esto es importante porque se han comprobado casos de tromboembolia pulmonar extrahospitalaria cuando el paciente inicia una mayor movilización en su domicilio, aunque aquélla se haya empezado a generar en el medio hospitalario.

En la profilaxis de la tromboembolia pulmonar también se utilizan dextranos y anticoagulantes, aunque en menor grado.

En pacientes con riesgo muy elevado de tromboembolia pulmonar (politraumatizados) se ha propuesto el uso profiláctico de filtro venoso en la cava.

TRATAMIENTO

Para decidir el tratamiento de la tromboembolia pulmonar deben evaluarse la enfermedad principal del paciente, la gravedad de la embolia y la función ventricular derecha.

La terapéutica más común es la anticoagulación con heparina, que se inicia con carga rápida de 5 000 U y se continúa con administración intravenosa de 35 000 a 45 000 U cada 24 horas. La vigilancia de la anticoagulación con heparina resulta difícil de evaluar, pero en general se recomienda mantener el tiempo parcial de tromboplastina entre 1.5 y dos veces el tiempo de control del paciente, y en el mismo límite el tiempo de coagulación total. El tratamiento se aplica durante siete a 10 días, y antes de suspenderlo debe iniciarse la terapéutica con anticoagulantes orales, cuya duración mínima debe ser de seis meses.

Es importante mantener un nivel adecuado de anticoagulación con fármacos orales. En diversos estudios de evaluación de calidad de la atención médica se ha informado un índice de error de hasta 80% en pacientes ambulatorios convalecientes de tromboembolia pulmonar.

Se considera que el International Normalized Ratio debe ser entre 3 y 4.5, que es el nivel óptimo de anticoagulación. En casos de colapso circulatorio y falla aguda del ventrículo derecho debe evaluarse el uso de fibrinolíticos o la intervención quirúrgica, pues cuando hay embolización masiva son los únicos medios para mejorar de manera rápida la presión de la arteria pulmonar, y con ello la función ventricular y la sobrevida de los pacientes.

La fibrinólisis se realiza con administración intravenosa de 250 000 U de estreptocinasa o 4 400 U/kg de urocinasa, para continuar con administración intravenosa continua de 100 000 U/h de estreptocinasa durante 24 horas, o 4 400 U/kg/h de urocinasa durante 12 horas, con anticoagulación ulterior. Esta terapéutica debe aplicarse en unidades de cuidados intensivos con experiencia en su manejo; el paciente debe estar libre de padecimientos que predispongan a hemorragia, pero en caso de que esta ocurra se puede controlar con ácido *s*-aminocaproico.

Si hay embolias repetidas y siguen presentándose a pesar de la anticoagulación adecuada deberá evaluarse la colocación de filtros en la vena cava. Hay varios tipos de filtros venosos; el más antiguo por el que se tiene más experiencia de manejo es el Greenfield, y su uso debe acompañarse de anticoagulación con heparina (a menos que haya contraindicación mayor).

La embolectomía quirúrgica sólo debe considerarse en pacientes jóvenes sin afección cardiopulmonar previa con embolización masiva, colapso circulatorio y sin respuesta a la fibrinólisis en 24 horas, o bien si hay contraindicación absoluta para anticoagulación. Cuando se realiza embolectomía debe colocarse siempre un filtro venoso para evitar recidivas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Elliot CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 104(supl 4): 163.
- Hastings GE, Seery DS, Vine DL. Recent developments in the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism. *Arch Fam Med* 1993;2:655.
- Shabahang M. The clinical impact of risk factor analysis and prophylactics on pulmonary embolism. *Angiology* 1994;45:749.
- Stein PD, Hull RD, Saltzman HA, Pineo G. Strategy for diagnosis of patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1993;103:1553.

74 ■ Pericarditis aguda

Blanca A. Chong Martínez

DEFINICIÓN

La pericarditis es ocasionada por inflamación del pericardio; se caracteriza por dolor precordial, frote pericárdico y alteraciones electrocardiográficas. Su etiología es muy variada; el origen más frecuente es idiopático, seguido de causa viral, urémica, bacteriana, tuberculosa, micótica, neoplásica, inmunitaria, secundaria a infarto del miocardio, posterior a cirugía cardíaca y traumatismos, y otras más.

Dolor precordial, frote pericárdico y alteraciones electrocardiográficas caracterizan a la pericarditis

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia de pericarditis en necropsias varía de 2 a 6%; sin embargo, se diagnostica de manera clínica sólo en una de cada 1 000 admisiones hospitalarias, ya que la mayor parte de los casos pasan inadvertidos. Las pericarditis son más frecuentes en varones que en mujeres, y en adultos que en niños.

FISIOPATOLOGÍA

Los virus son la causa más frecuente de pericarditis aguda; los más comunes son Coxsackie B y virus ECHO tipo 8. Otros virus causantes de pericarditis aguda son aquellos que también ocasionan miocarditis, como los de varicela, hepatitis B y mononucleosis infecciosa, que pueden vincularse con complicaciones como taponamiento, pericarditis constrictiva y dolor torácico intenso.

Resulta difícil distinguir clínicamente la pericarditis viral de la idiopática, pues quizá muchos casos de la idiopática adquiridos en la comunidad se deban a infecciones virales no reconocidas que coinciden con la primavera y el otoño, cuando hay mayor incidencia de epidemias por enterovirus.

Hay otras causas infecciosas de pericarditis, como tuberculosis, bacterias (neumococo, estafilococo, estreptococo), hongos (histoplasmosis, coccidioidomicosis y candidiasis) y parásitos (toxoplasmosis, amebiasis, micoplasmosis). Las más raras son uremia, enfermedades neoplásicas, radiaciones, enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso generalizado, esclerosis sistémica progresiva, artritis reumatoidea, fiebre reumática), medicamentos, traumatismos, infarto agudo del miocardio y algunas endocrinopatías, como el hipertiroidismo.

Los datos patológicos de pericarditis aguda son inflamación aguda con presencia de polimorfonucleares, aumento de la vascularidad pericárdica y depósito de fibrina. La inflamación puede extenderse al miocardio superficial.

Clínicamente se dificulta distinguir la pericarditis viral de la idiopática, pues quizá muchos casos de esta última sean adquiridos en la comunidad

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Interrogatorio

Los pacientes refieren con frecuencia dolor torácico retrosternal de tipo pleurítico, opresivo o sordo, con irradiación a trapecio y cuello, que aumenta con la respiración, la posición supina y la tos, y mejora al sentarse; en ocasiones puede localizarse en el epigastrio. También puede haber disnea, que se exagera con fiebre o derrame pericárdico, ya que éste comprime el parénquima pulmonar. Hay otros síntomas adicionales, como tos, esputo y pérdida de peso en caso de enfermedad básica, como uremia, tuberculosis o padecimientos neoplásicos.

Las manifestaciones clínicas clásicas de dolor torácico y disnea pueden pasar inadvertidas en ancianos o ser muy leves y confundirse con otras causas de dolor torácico, como infarto agudo del miocardio y tromboembolia pulmonar. Es importante señalar que la pericarditis aguda puede desarrollarse hasta en 4% de los pacientes después de un episodio de tromboembolia pulmonar.

El dolor torácico y la disnea pueden pasar inadvertidas en ancianos o ser muy leves y confundirse con otras causas, como infarto agudo del miocardio y tromboembolia pulmonar

Exploración física

El dato físico patognomónico de esta entidad es el frote pericárdico que se ausculta en el borde esternal inferior izquierdo; es de tono alto, con frecuencia evanescente y puede cambiar de características de manera repentina. Por lo general tiene tres componentes: el presistólico, el sistólico y el llenado ventricular rápido diastólico, que se advierte con mayor facilidad durante la inspiración y la espiración profunda con el paciente sentado. El componente presistólico se ausculta en 70% de los casos, en tanto que el sistólico ventricular se encuentra en casi todos los pacientes.

El dato físico patognomónico de la pericarditis aguda es el frote pericárdico que se ausculta en el borde esternal inferior izquierdo

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La pericarditis se relaciona con indicadores de inflamación no específicos o reactivos de fase aguda, como leucocitosis y velocidad de sedimentación globular acelerada. En ocasiones puede observarse aumento de la CPK-MB cuando existe inflamación epicárdica aunada a la pericarditis.

Horas o días después de la aparición del dolor pericárdico se registran cambios electrocardiográficos; cerca de 90% de los pacientes presentan anomalías del segmento ST y la onda T relacionadas con daño por inflamación miocárdica superficial y epicárdica. La evolución electrocardiográfica comprende cuatro fases. La más frecuente es la fase 1, en la que se advierte elevación del segmento ST cóncavo, por lo general en todas las derivaciones, excepto aVr y VI; las ondas T son positivas y picudas en las derivaciones con elevación del segmento ST. En la fase 2, el segmento ST regresa a la basal y la onda T se aplanan. En la fase 3 hay inversión de la onda T en la mayor parte de las derivaciones, la cual no se relaciona con pérdida de la onda R. Por último, la fase 4 muestra reversión de la onda T a la normalidad, aunque en la pericarditis crónica puede persistir en forma indefinida.

La radiografía de tórax es de escaso valor diagnóstico para la pericarditis aguda no complicada. Cuando hay derrame pericárdico, por lo general se observa crecimiento de la silueta cardíaca en forma de botella, pero debe haber más de 250 ml de líquido acumulado en el espacio pericárdico para que esto sea evidente.

El ecocardiograma es la herramienta diagnóstica más sensible para detección y cuantificación del derrame pericárdico. El gammagrama con galio y piro fosfato de ⁶⁷Ge puede ser útil para detectar pericarditis aguda, aunque se desconocen su sensibilidad y especificidad.

Para diferenciar el tipo de líquido del derrame y la grasa pericárdica se ha recurrido a tomografía axial computada y resonancia magnética nuclear.

La radiografía de tórax es de escaso valor diagnóstico para la pericarditis aguda no complicada

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se fundamenta en historia clínica, exploración física y exámenes de laboratorio. En ocasiones es necesario realizar un estudio exhaustivo para aclarar la

etiología; se efectúan hemocultivos para descartar endocarditis y bacteriemia, cultivos de orina, heces, exudado faríngeo, panel viral, pruebas serológicas para hongos y parásitos, pruebas de función tiroidea, azoados séricos, anticuerpos antinucleares y factor reumatoideo, entre otros.

En caso de taponamiento hay mayor posibilidad de obtener un diagnóstico etiológico si se efectúa pericardiectomía con biopsia, no así en la pericarditis aguda no complicada. También debe analizarse tanto el líquido como el tejido pericárdico obtenidos al buscar neoplasia o infección oculta, como tuberculosis, una de las causas más frecuentes de pericarditis en México.

COMPLICACIONES

La pericarditis puede complicarse con alteraciones hemodinámicas por compresión secundaria al derrame, fibrosis, calcificación del pericardio o combinación de estos factores. Asimismo, deberá vigilarse una posible disección aórtica ocasionada por el derrame pericárdico.

TRATAMIENTO

Para las enfermedades que ocasionan pericarditis hay tratamiento específico y tratamiento inespecífico, que consiste en reposo absoluto y antiinflamatorios no esteroideos, como aspirina (650 mg c/4 h por vía oral) e indometacina (25 a 50 mg c/6 h). Si el cuadro no remite después de 48 h será necesario el uso de corticosteroides (60 mg/día).

En los casos de pericarditis recurrente idiopática se ha utilizado colchicina en dosis de 1 mg/día con buena respuesta.

En caso de derrame pericárdico con taponamiento deberá efectuarse pericardiocentesis con toma de biopsia para confirmar el diagnóstico etiológico.

Si hay derrame pericárdico con taponamiento se efectuará pericardiocentesis con toma de biopsia para confirmar el diagnóstico etiológico

LECTURAS RECOMENDADAS

- Garty I, Mader R, Schonfeld S. Postpulmonary embolism pericarditis. Clin Nucl Med 1994;19:519.
 Millaire A, DeGroote P, Decoux E, et al. Treatment of recurrent pericarditis with colchicine. Eur Heart J 1994;15:120.
 Toriya Martínez RN, González Hermosillo JA. Acute nonspecific pericarditis. Arch Inst Cardiol Mex. 1987;57:307.
 Wenger, NK. Pericardial disease in the elderly. Cardiovasc Clin 1992;22:97.

75 ■ Taponamiento cardiaco

Cristóbal Leonel Díaz Sánchez

DEFINICIÓN

El taponamiento cardiaco ocurre por incremento de la presión intrapericárdica posterior a la acumulación de líquido en el espacio pericárdico; se caracteriza por elevación de las presiones intracardíacas, limitación progresiva del llenado diastólico ventricular con reducción súbita del volumen y el gasto cardiaco.

En condiciones fisiológicas, el espacio pericárdico contiene 50 ml de líquido. Para producir alteraciones hemodinámicas se requieren 250 a 2 000 ml de líquido en un periodo que varía de unos cuantos segundos hasta meses, según la causa.

ETIOLOGÍA

El taponamiento cardíaco suele vincularse con pericarditis de cualquier etiología y se manifiesta en forma aguda o crónica

El taponamiento cardíaco puede vincularse con pericarditis de cualquier etiología y ocurre tanto en forma aguda como crónica. Las causas pueden ser hemorrágicas (empleo de anticoagulantes, rotura de aneurisma cardíaco, traumatismos), neoplásicas (linfomas, carcinoma de pulmón, carcinoma de mama, tumores primarios de corazón), pericarditis agudas y crónicas (virales, bacterianas, posteriores a radiación, derivadas de uremia, tuberculosas e idiopáticas) y procedimientos diagnósticos invasivos de cardiopatía.

Se ha informado que 0.5 a 5.8% de los infartos del miocardio pueden cursar con pericarditis y rotura de la pared libre del ventrículo. Alrededor de 5 a 10% de las enfermedades de la colágena, como esclerosis sistémica, artritis reumatoidea y lupus eritematoso generalizado, pueden cursar con derrame pericárdico. En pacientes con SIDA debe investigarse la existencia de *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, citomegalovirus, linfomas y sarcoma de Kaposi como posibles causas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presión venosa y las presiones intracardiaca e intrapericárdica aumentan conforme avanza el taponamiento cardíaco, y en poco tiempo se incrementan las presiones diastólicas de ambos lados del corazón

Se presentan cuando la presión en la cavidad pericárdica aumenta hasta igualar los valores de las presiones cardíacas durante la diástole. Como la aurícula y el ventrículo derecho tienen las presiones diastólicas más bajas, son las primeras estructuras que sufren compresión, sobre todo diastólica, por incremento de la presión pericárdica. La presión venosa y las presiones intracardiaca e intrapericárdica aumentan de manera conjunta conforme avanza el taponamiento cardíaco; en poco tiempo se incrementan las presiones diastólicas de ambos lados del corazón. En esta fase, la respiración tiene marcado efecto hemodinámico y aparece el pulso paradójico. La presión intratorácica negativa alta, producida por la inspiración, distiende las cavidades derechas y abre el ventrículo derecho comprimido, lo que aumenta su flujo al exterior.

En casos graves, el tabique interventricular puede desplazarse hacia la izquierda con la inspiración e impide el llenado del ventrículo izquierdo, lo que ocasiona reducción súbita de la presión arterial y del gasto ventricular izquierdo. No se observa pulso paradójico cuando el ventrículo izquierdo está hipertrofico y rígido; en estos casos, la presión en la aurícula izquierda es mayor que en la aurícula derecha y el ventrículo derecho se comprime antes que las cavidades izquierdas.

El pulso paradójico consiste en disminución inspiratoria de la presión arterial sistólica superior a la normal (10 mmHg) o mayor que 50% de la presión sistólica; tal vez no se presente en pacientes con presión diastólica ventricular izquierda elevada, defectos del tabique auricular, insuficiencia valvular aórtica, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha e hipotensión arterial grave.

Los pacientes que desarrollan taponamiento cardíaco en forma gradual presentan sobre todo disnea por acumulación de líquido intersticial pulmonar sin desarrollo de edema o hipoxemia; además, pueden cursar con pérdida de peso, astenia, anorexia y dolor torácico. Cuando el taponamiento cardíaco es agudo se manifiesta por ingurgitación yugular, pulso paradójico, ansiedad, diaforesis, mareo, síncope, ortopnea, bradicardia y bajo gasto. La disociación electromecánica es precedida por bradicardia e hipotensión arterial grave.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La radiografía de tórax puede ser normal en pacientes con hemopericardio agudo debido a rotura o laceración

La radiografía de tórax puede ser normal en pacientes con hemopericardio agudo debido a rotura o laceración; puede haber derrame pleural o aumento de la silueta cardíaca. En pacientes con más de 250 ml de derrame pericárdico y en caso de neumopericardio puede observarse aire alrededor de la silueta cardíaca. No hay imágenes específicas de taponamiento cardíaco.

Los datos electrocardiográficos comprenden reducción de la amplitud del complejo QRS y, con menor frecuencia, alternancia eléctrica de las ondas P y T y del complejo QRS; sin embargo, puede registrarse un trazo normal. Eisenberg y colaboradores in-

formaron sensibilidad de 0 a 42% y especificidad de 86 a 99% para el diagnóstico de taponamiento cardiaco con electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo; **el bajo voltaje** y la depresión del segmento P-R fueron los datos más sugerentes, pero no diagnósticos.

El método diagnóstico de elección ante la sospecha de taponamiento cardiaco es la ecocardiografía; la ausencia de datos ecocardiográficos de derrame pericárdico casi excluye este diagnóstico, excepto después de cirugía del corazón y cuando un trombo puede causar compresión. Además, este método sirve para diferenciar otras causas de hipotensión arterial e hipertensión venosa sistémica como pericarditis constrictiva, disfunción del músculo cardiaco e infarto del ventrículo derecho. El líquido pericárdico en la ecografía bidimensional transtorácica se observa como un espacio relativamente **libre** de ecos entre el pericardio posterior y el epicardio del ventrículo izquierdo en pacientes con derrames pequeños, y en caso de derrames mayores se nota como un espacio entre el ventrículo derecho anterior y el pericardio parietal, inmediatamente por abajo de la pared torácica anterior. Con este método es posible cuantificar el líquido y apreciar el colapso de estructuras, ya que el diámetro del ventrículo derecho aumenta con la inspiración, en tanto que el diámetro del ventrículo izquierdo y la apertura de la válvula mitral disminuyen.

La ecografía Doppler muestra aumento del flujo tricuspídeo y pulmonar con cambios recíprocos del flujo mitral durante la inspiración. Eisenberg y colaboradores examinaron el valor pronóstico de la ecocardiografía en 187 pacientes hospitalizados con derrame pericárdico, de los cuales 16 (9%) requirieron pericardiocentesis o drenaje quirúrgico; concluyeron que el principal indicador es el derrame pericárdico, en tanto que el colapso diastólico del ventrículo derecho, la distensión de la vena cava superior y la respuesta anormal a la respiración dan poca información pronóstica, por lo que requieren correlación con los datos clínicos y estudios hemodinámicos.

El cateterismo cardiaco confirma de manera absoluta el diagnóstico de taponamiento cardiaco, cuantifica el compromiso hemodinámico, puede demostrar los efectos de la pericardiocentesis y permite detectar problemas hemodinámicos coexistentes (insuficiencia ventricular izquierda, pericarditis constrictiva o hipertensión pulmonar). Sólo cuando la gravedad del paciente obliga a practicar pericardiocentesis urgente se debe prescindir de un estudio hemodinámico. En el cateterismo cardiaco se advierte incremento de la presión pericárdica con cifras iguales a las de la presión de la aurícula derecha, lo que se manifiesta como presión de la arteria pulmonar similar a la presión diastólica en aurícula derecha, ventrículo derecho y presión de oclusión de la arteria pulmonar.

Según el estadio, las alteraciones hemodinámicas del taponamiento cardiaco se han clasificado en:

- Fase I.* Las presiones pericárdica, ventricular derecha e izquierda están elevadas, pero aún no equilibradas, sin alterar el gasto cardiaco.
- Fase II.* La presión pericárdica se equilibra con la presión diastólica ventricular derecha; el paciente puede presentar pulso paradójico y falla de bomba.
- Fase III.* La presión pericárdica se equilibra con la presión diastólica ventricular derecha e izquierda, con falla de bomba grave. Todos los pacientes presentan pulso paradójico.

También se ha recurrido a la tomografía axial computada y a la resonancia magnética nuclear para diagnosticar taponamiento cardiaco, pero el método de elección todavía es la ecocardiografía.

TRATAMIENTO

El taponamiento cardiaco es una urgencia médica. Debe efectuarse pericardiocentesis con vigilancia electrocardiográfica continua de la presión arterial, la frecuencia cardiaca y la presión venosa central. Se recomienda guiar el procedimiento mediante ecocardiografía, con lo que se logra reducir a menos de 5% la tasa de complicaciones, las cuales pueden ocurrir cuando hay derrame pericárdico secundario a **hemopericardio** traumático y la sangre llena rápidamente el espacio pericárdico **en proporción igual o**

El cateterismo confirma el diagnóstico de taponamiento cardiaco, cuantifica el compromiso hemodinámico y permite detectar problemas hemodinámicos coexistentes

Como el taponamiento cardiaco es una urgencia médica debe efectuarse pericardiocentesis con vigilancia de la presión arterial, la frecuencia cardiaca y la presión venosa central

superior a la aspirada; cuando el derrame es menor de 200 ml; cuando no hay evidencia ecocardiográfica de un derrame anterior; cuando el derrame se localiza en una región específica, o cuando los pacientes que hayan sufrido intervención quirúrgica reciente presentan abundantes coágulos y fibrina.

Se recomienda efectuar drenaje quirúrgico en pacientes con pericarditis purulenta que requieran drenaje extenso, o en caso de tuberculosis. Conviene realizar biopsia de pericardio y estudiar el líquido obtenido; se sugiere realizar este procedimiento con apoyo de ecocardiografía y cateterismo cardíaco. En algunos enfermos en quienes la causa pudiera generar derrame pericárdico que ocasione taponamiento cardíaco se dejará un pequeño catéter que sustituya a la aguja de pericardiocentesis para realizar drenaje continuo.

LECTURAS RECOMENDADAS

Baldwin JJ, Edwards JE. Uremic pericarditis as a cause of tamponade. *Circulation* 1986;53:896.

Fowler NO, Gabel M. The hemodynamic effects of cardiac tamponade: mainly the result of atrial, not ventricular compression. *Circulation* 1995;71:154.

76 ■ Alteraciones del ritmo y de la conducción

Haiko Nellen Hummel

INTRODUCCIÓN

El propósito de este capítulo es revisar las principales características diagnósticas, así como las disritmias que con mayor frecuencia enfrenta el internista. Los términos "disritmia" y "arritmia" se utilizan en forma indistinta en la literatura médica; sin embargo, el primero es un término descriptivo más preciso, ya que significa trastorno del ritmo, en tanto que arritmia significa variación del ritmo normal.

ETIOLOGÍA

Las disritmias se deben a alteraciones de los mecanismos de formación de los impulsos o de la conducción. La reentrada y el automatismo son los dos mecanismos básicos que pueden generar un impulso eléctrico en el miocardio.

Las disritmias se producen por alteraciones de los mecanismos de formación de los impulsos o de la conducción de los mismos. La reentrada y el automatismo son los dos mecanismos básicos que puede generar un impulso eléctrico en el miocardio, y explican la mayor parte de las disritmias. El mecanismo de reentrada se desencadena por diversas alteraciones en el periodo refractario de la formación de impulsos y en la conducción de éstos. El aumento del automatismo produce estimulación repetitiva del corazón por un solo foco.

Los mecanismos causantes de disritmias cardíacas pueden dividirse en:

- a. *Alteraciones del automatismo.* Suponen aceleración o desaceleración del nodo sinusal (taquicardia o bradicardia sinusales); como resultado pueden surgir latidos prematuros (denominados despolarizaciones o "complejos") desde la aurícula, la unión o los ventrículos. También pueden producirse ritmos anormales como taquicardia auricular o ventricular.
- b. *Alteraciones de la conductividad.* La conducción puede ser demasiado rápida (como en el síndrome de Wolff-Parkinson-White) o demasiado lenta (como en el bloqueo auriculoventricular). El mecanismo de reentrada depende de la presencia de conducción que se ha tornado lenta.

- c. *Combinaciones de automatismo y conductividad alteradas.* Por ejemplo, complejo auricular prematuro con bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado, o flúter (aleteo) auricular con bloqueo auriculoventricular 3:1 o de mayor grado.

FISIOPATOLOGIA

Aparte del mecanismo que produce las disritmias, los factores fisiopatológicos incluyen hipoxia, isquemia, distensión de las fibras miocárdicas, alteraciones electrolíticas y acidobásicas, bradicardia, alteraciones del tono simpático y administración de algunos fármacos. La actividad relacionada con posdespolarización, que quizá produzca actividad eléctrica repetitiva, puede desencadenar algunas taquiarritmias.

Antes de tratar al paciente con disritmia cardíaca es importante considerar los factores precipitantes reversibles que puedan corregirse. La hipoxia puede producir disritmias y la acidosis disminuye el umbral de fibrilación ventricular; sin embargo, es necesario recordar que la alcalosis implica mayor riesgo de inducir disritmias ventriculares que la acidosis. La hipopotasemia predispone a la aparición de disritmias ventriculares y debe sospecharse en pacientes que toman diuréticos; su corrección es muy importante en el tratamiento de disritmias secundarias a intoxicación digitalica. La hipomagnesemia relacionada con el uso de diuréticos y la hipercalcemia también pueden desencadenar disritmias por intoxicación digitalica.

La isquemia del miocardio suele relacionarse con disritmias ventriculares. Cerca de 60 % de los pacientes con cardiopatía isquémica mueren en forma súbita, tal vez por fibrilación ventricular. El crecimiento del ventrículo izquierdo insuficiente produce distensión de las células miocárdicas individuales y refuerza el automatismo.

La hiperactividad simpática por ansiedad, ejercicio, abuso de sustancias, ingestión de alcohol, infarto agudo del miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva puede originar focos de actividad ectópica, auricular y ventricular.

La bradicardia por sí sola es capaz de producir disritmias ventriculares, ya que origina dispersión transitoria del periodo refractario en las fibras de Purkinje, y de esta forma crea un gradiente eléctrico entre las células adyacentes.

La prolongación del intervalo QT ocasiona dispersión del periodo refractario que se relaciona con taquicardia y fibrilación ventricular. La "taquicardia helicoidal" es una taquicardia ventricular polimórfica que se caracteriza por alternancia de la polaridad eléctrica; se observa de manera característica en pacientes con prolongación del intervalo QT.

El mecanismo eléctrico puede vincularse con dispersión de la repolarización o la actividad relacionada con posdespolarización. Las causas adquiridas del síndrome de QT prolongado incluyen hipopotasemia, hipomagnesemia y el uso de ciertos antiarrítmicos, como quinidina, disopiramida y amlodarona.

Cuando se analiza el electrocardiograma de cualquier sujeto con alteraciones del ritmo cardíaco deben contestarse cinco preguntas básicas, sobre todo si se trata de una taquiarritmia:

1. ¿Hay ondas de actividad auricular por otro lado, como flúter o fibrilación?
2. ¿Cuál es la relación entre la actividad auricular y los complejos QRS?
3. ¿Los complejos QRS son anchos o estrechos (duran más o menos 0.10 s)?
4. ¿El ritmo ventricular es regular o irregular?
5. ¿Hay contracciones prematuras o pausas que requieran explicación?

El examen físico puede brindar información importante respecto de las disritmias; p. ej., los datos de disociación AV, característicos de la taquicardia ventricular, se detectan con mayor facilidad mediante el examen clínico que con electrocardiograma. La disociación AV produce signos físicos como ondas "en cañón" del pulso venoso yugular, fluctuación de la presión sistólica y variación notable de la intensidad de los ruidos cardíacos; también se relaciona con la aparición de tercero y cuarto ruidos cardíacos intermitentes. Por otro lado, las disritmias que muestran relación constante entre contracción auricular y ventricular, como la taquicardia supraventricular paroxística, se caracterizan casi siempre por uniformidad de los ruidos cardíacos.

La isquemia del miocardio suele relacionarse con disritmias ventriculares, y los pacientes con cardiopatía isquémica por lo regular mueren en forma súbita, tal vez por fibrilación ventricular

La hiperactividad simpática por ansiedad, ejercicio, abuso de sustancias, ingestión de alcohol, infarto agudo del miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva puede originar focos de actividad ectópica, auricular y ventricular

Hay tres factores que determinan la tolerancia de un paciente a una alteración del ritmo: la frecuencia cardíaca, la duración de la disritmia, y la presencia y gravedad de la cardiopatía básica

Los complejos auriculares prematuros con frecuencia surgen sin causa aparente, y entre las principales causas reconocidas en medicina clínica están el uso de estimulantes (café, tabaco, alcohol) y fármacos simpaticomiméticos, hipoxia, aumento de la presión auricular e intoxicación digitálica

El internista debe establecer siempre el peligro que entraña una disritmia y la urgencia con que debe corregirse. En términos generales, hay tres factores que determinan la tolerancia de un paciente a una alteración del ritmo: la frecuencia cardíaca, la duración de la disritmia, y la presencia y gravedad de la enfermedad cardíaca de base.

A continuación se analizan los principales tipos de disritmia. Para información más detallada sobre estos ritmos pueden consultarse libros básicos de cardiología o electrocardiografía.

COMPLEJOS AURICULARES PREMATUROS

Los complejos auriculares prematuros (CAP) son impulsos eléctricos que se originan en la aurícula fuera del nodo sinusal, antes del siguiente latido sinusal esperado (de ahí su carácter de prematuros). Como surgen en la aurícula, cerca del nodo sinusal, suelen causar despolarización de éste. Así pues, el intervalo entre la onda prematura (P) y la siguiente onda P sinusal es igual (o levemente mayor) al intervalo P-P normal. Por eso el intervalo entre las ondas P sinusales que preceden y anteceden a los CAP suele ser un poco menor que dos veces el intervalo P-P normal, fenómeno que se conoce como pausa no compensatoria. No obstante, en ocasiones el CAP puede suprimir el nodo sinusal durante un periodo prolongado, lo que provoca una pausa más larga; además, el nodo sinusal puede no ajustarse en ocasiones y se produce una pausa compensatoria (la siguiente onda P se producirá de manera puntual, como si el latido prematuro no la hubiera afectado). Un complejo auricular prematuro por lo común puede conducirse a través del nodo AV y los ventrículos, o bien hacerlo con bloqueo completo o parcial en cualquiera de los dos niveles. Esto puede originar un CAP con bloqueo AV de primer grado, un CAP bloqueado (o no conducido) o un CAP con conducción ventricular aberrante (por lo general en forma de bloqueo de rama derecha del haz) (fig. 76-1.).

Es frecuente que los CAP surjan sin motivo aparente; entre las principales causas reconocidas en medicina clínica están el uso de estimulantes (café, tabaco, alcohol) y fármacos simpaticomiméticos, hipoxia, aumento de la presión auricular e intoxicación digitálica. Los CAP pueden iniciar otras taquicardias auriculares.

Criterios electrocardiográficos

- *Ritmo.* Irregular.
- *Ondas P.* Una onda P' con estructura diferente a la de origen del nodo sinusal, que se produce antes del siguiente latido sinusal esperado; de ahí que el intervalo P-P' sea más corto que el intervalo P-P. Los complejos auriculares prematuros con origen en el mismo foco tienen ondas P' similares e igual intervalo de acoplamiento (el intervalo P-P). Suele ocurrir una pausa no compensatoria.
- *Intervalo PR.* Puede ser normal o prolongado (complejo auricular prematuro con bloqueo AV de primer grado). Puede ocurrir un bloqueo completo sin complejo QRS después de la onda P'.

Es raro que los complejos auriculares prematuros requieran tratamiento; algunos médicos insisten en que se establezca alguno para prevenir flúter o fibrilación auricular.

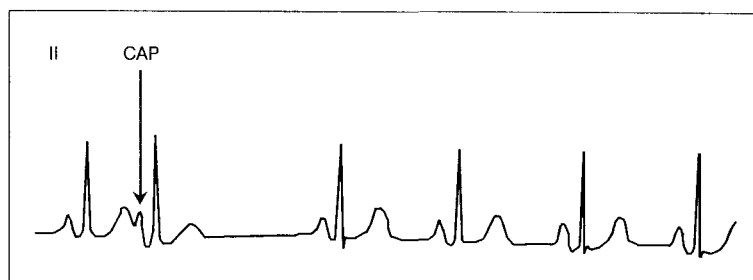


Fig. 76-1. Complejo auricular prematuro (CAP).

pero no hay datos que apoyen este enfoque. Pueden ocurrir en personas sanas y son pocos los sujetos que se vuelven sintomáticos. En caso de que algún paciente tenga síntomas, con frecuencia éstos son mitigados por la confianza de que el problema no es grave. La eliminación de estimulantes puede reducir la incidencia de CAP en algunas personas; también puede resultar útil animar al paciente a ejercitarse y dormir un número de horas adecuado.

Los sujetos que continúen sintomáticos a pesar de estas medidas iniciales quizá reaccionen al uso de tranquilizantes o la sedación; también pueden administrarse medicamentos específicos como quinidina, procainamida, verapamilo, bloqueadores adrenérgicos beta y diltiazem. A pesar de la efectividad de estos fármacos, eliminar los CAP puede resultar difícil.

Un caso especial son los pacientes que a menudo presentan complejos auriculares muy prematuros que no se conducen y provocan frecuencia cardíaca subyacente baja. Si los CAP contribuyen a bradicardia efectiva, primero debe buscarse la causa. Algunos fármacos, como digital (por intoxicación), clonidina, metildopa, guanetidina, bloqueadores adrenérgicos beta, verapamilo y diltiazem pueden ser los responsables; deberá interrumpirse su administración y observar si los síntomas desaparecen. Si la bradicardia persiste, tal vez sea necesario colocar un marcapaso.

TAQUICARDIA AURICULAR

La taquicardia auricular puede ser uniforme o multiforme; esta última se observa con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia respiratoria. En este apartado se describen sólo dos de las múltiples formas clínicas de la taquicardia auricular uniforme (fig. 76-2).

Taquicardia supraventricular paroxística

Este síndrome clínico se caracteriza por episodios repetidos de taquicardia auricular que inician en forma abrupta y duran unos cuantos segundos a varias horas. Por lo general acaban de manera abrupta y a menudo pueden terminarse con maniobras vagales. Estos paroxismos pueden recurrir durante muchos años. Los episodios de taquicardia auricular se inician en estrecha unión con un CAP y tiempo de conducción prolongado del nodo AV que se manifiesta en el electrocardiograma de superficie con un intervalo PR prolongado. Diversos estudios han demostrado que la conducción AV retrasada permite que el impulso se desvíe de nuevo hacia el interior de la aurícula (p. ej., reentrada a nivel del nodo AV o a través de una serie de fascículos de derivación aparentes u ocultos). Esta secuencia de eventos se repite de manera continua y origina taquicardia supraventricular (fig. 76-3). El mecanismo es igual al que provoca taquicardia de la

Los episodios de taquicardia auricular suelen iniciarse en estrecha unión con un complejo auricular prematuro, tiempo de conducción del nodo AV prolongado que se manifiesta en el electrocardiograma de superficie con un intervalo PR prolongado

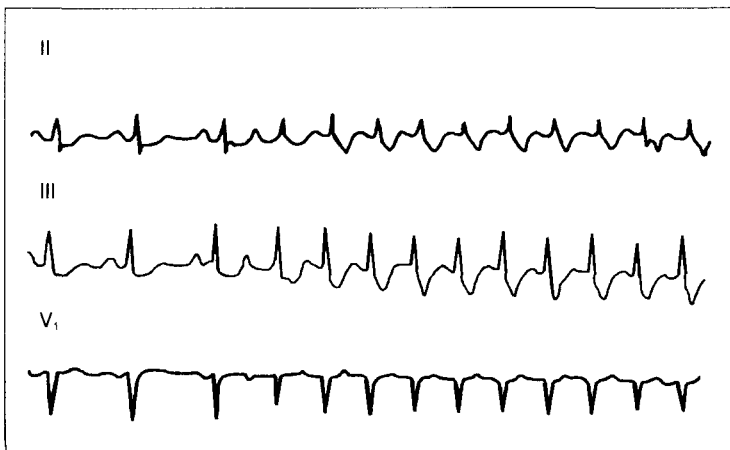


Fig. 76-2. Taquicardia supraventricular.

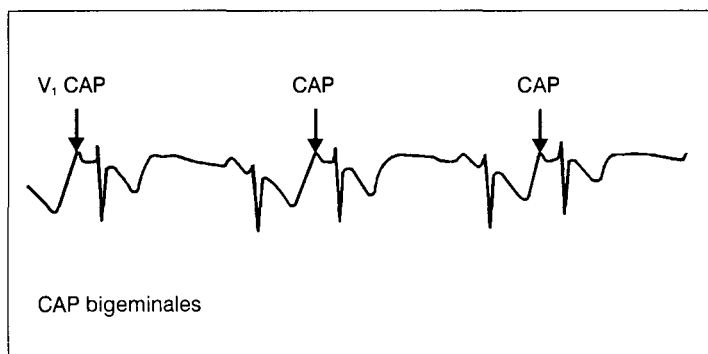


Fig. 76-3. Taquicardia auricular.

unión, de ahí que algunos autores apliquen el término taquicardia supraventricular paroxística a ambos tipos de taquicardia (fig. 76-4).

Las personas jóvenes suelen tolerar bien los episodios de taquicardia supraventricular paroxística si no coexisten otras formas de cardiopatía. En ancianos y sujetos que padecen otras formas de cardiopatía (aterosclerosis coronaria o estenosis de la válvula mitral o la aórtica), la rápida frecuencia cardíaca puede suscitar graves problemas, como isquemia miocárdica, infarto o edema pulmonar.

Taquicardia auricular no paroxística

Su mecanismo de producción implica la emisión rápida de impulsos de un foco automático dentro de la aurícula provocada por aumento del automatismo. Este tipo de arritmia es secundaria a otros fenómenos, y una vez corregida la causa primaria (la más común es intoxicación con digitálicos) puede acabarse con la taquicardia auricular. Aunque en el electrocardiograma pueden no distinguirse las formas paroxística y no paroxística de taquicardia auricular, es posible identificar algunos síntomas importantes; de ahí la importancia de contar con una historia clínica precisa. En el paciente no digitalizado, la taquicardia auricular paroxística suele relacionarse con conducción AV 1:1 o 2:1 cuando la frecuencia auricular excede de 240 latidos/mln, aunque a veces puede observarse bloqueo 2:1 con frecuencias más bajas. Cuando la taquicardia auricular no paroxística se debe a intoxicación digitalica, se caracteriza por bloqueo AV con frecuencias auriculares más bajas o vinculado a grados más altos de bloqueo AV y conducción más variable; en este último caso la frecuencia ventricular puede ser irregular.

Cambios electrocardiográficos

- *Frecuencia.* La frecuencia auricular suele ser de 160-240 latidos/minuto.
- *Ritmo.* El ritmo auricular es regular. El ritmo ventricular es regular la mayor parte de las veces, con conducción AV 1:1 cuando la frecuencia auricular es

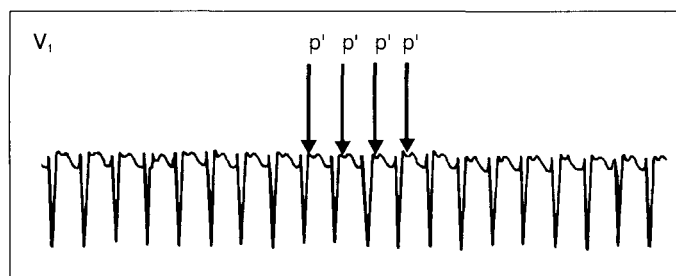


Fig. 76-4. Taquicardia supraventricular paroxística.

menor de 200 latidos/mln; con frecuencias mayores de 200 latidos/mln, el bloqueo AV a menudo es 2:1. También pueden ocurrir grados más altos de bloqueo (en caso de intoxicación digitálica).

- **Ondas P.** Suelen ser de difícil identificación porque se pueden ocultar en la onda T precedente. Su estructura difiere de las ondas P sinusales cuando es posible compararlas.
- **Intervalo PR.** Suele ser normal o ensanchado.
- **Intervalo QRS.** Puede ser normal o ensanchado por bloqueo de rama del haz o conducción aberrante.

Tratamiento

Sin importar el mecanismo que haya propiciado la crisis de taquicardia supraventricular paroxística, el tratamiento inicial consiste en maniobras dirigidas a aumentar el tono vagal, sobre todo masaje del seno carotídeo. Si estos sencillos procedimientos no son eficaces para detener la taquicardia, es necesario emprender acciones farmacológicas o eléctricas.

En general, el verapamyl es el fármaco de elección para el tratamiento de la taquicardia supraventricular paroxística; sus contraindicaciones son historial de bradicardia intensa, hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva o uso agudo concomitante de bloqueadores beta intravenosos. La dosis habitual de verapamyl es de 5 mg por vía intravenosa; después de 15 a 30 minutos puede administrarse otra dosis de 10 mg, si la primera no logra resultados satisfactorios. Otra posibilidad es utilizar digital por vía intravenosa, bloqueadores beta, diltiazem o agentes antiarrítmicos del grupo I.

Se requerirá cardioversión sincronizada si la taquicardia supraventricular paroxística provoca o exacerba la disfunción cardiovascular, o si ocurre en un contexto en que pueda inducir efectos nocivos. Cuando el trastorno del ritmo recurre después de cardioversión transitoria no deben realizarse más intentos de cardioversión sino hasta que se administre terapéutica adicional para prevenir la recurrencia. La cardioversión está contraindicada cuando se sospecha que la disritmia es secundaria a intoxicación por digitálicos.

FLÚTER (ALETEO) AURICULAR

Tal vez esta disritmia sea resultado de un circuito de reentrada a nivel auricular. La despolarización auricular ocurre en dirección caudocefálica, de ahí que se observe mejor en las derivaciones II, III y aVF. Con frecuencia se compara su aspecto con los "dientes de una sierra". Este tipo de onda se llama onda F (fig. 76-5).

Cuando se observan frecuencias auriculares bajas (220 latidos/mln) tal vez se produzca conducción AV 1:1; sin embargo, es más probable que ocurra bloqueo fisiológico en el nivel nodal AV, ya que el periodo refractario del nodo AV origina conducción AV 2:1.

Como la mayor parte de las veces la frecuencia auricular es cercana a 300 latidos/mln, suele observarse bloqueo AV 2:1 y frecuencia ventricular de 150 latidos/mln. La relación de conducción AV puede alterarse por enfermedad del nodo AV, aumento del tono vagal y ciertos fármacos que originan mayor grado de bloqueo variable.

Es raro que se produzca flúter auricular en ausencia de cardiopatía orgánica. Se relaciona con enfermedad valvular mitral o de la válvula tricuspídea, cor pulmonale

El flúter auricular es raro en ausencia de cardiopatía orgánica. Se relaciona con enfermedad valvular mitral o de la válvula tricuspídea, cor pulmonale agudo o crónico y cardiopatía coronaria

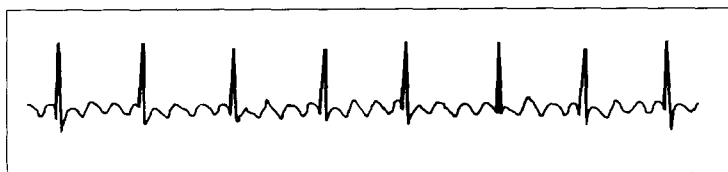


Fig. 76-5. Aleteo (flúter) auricular.

agudo o crónico y cardiopatía coronaria. Casi nunca es manifestación de intoxicación digitalica.

Criterios electrocardiográficos

- *Frecuencia.* La frecuencia auricular suele ser de 300 latidos/mln, con una oscilación de 220 a 350 latidos/mln.
- *Ritmo.* El ritmo auricular es regular; el ventricular puede ser regular en presencia de bloqueo AV de grado específico, pero muy irregular en presencia de bloqueo variable.
- *Ondas P.* Las ondas F (flúter) tienen aspecto de "dientes de sierra" y se observan mejor en las derivaciones II, III y aVF. Su identificación puede dificultarse en presencia de relaciones de conducción 2:1 o 1:1. En este caso, el masaje del seno carotídeo puede producir retraso transitorio de la conducción del nodo AV que origina mayor grado de bloqueo AV; esto descubrirá las ondas F y permitirá identificarlas.
- *Intervalo PR.* Suele ser regular, aunque puede variar.
- *Intervalo QRS.* Casi siempre es normal, pero puede haber conducción ventricular aberrante, por lo general con bloqueo de rama del haz.

El flúter auricular puede vincularse con síndrome del seno enfermo, hipoxia, pericarditis, valvulopatía y, con menos frecuencia, infarto agudo del miocardio. Si el paciente está hipotenso, padece dolores isquémicos o insuficiencia cardíaca congestiva grave, el tratamiento apropiado es cardioversión sincronizada. En caso de que los síntomas sean ligeros, puede intentarse primero controlar la frecuencia con terapéutica farmacológica; no obstante, algunos médicos consideran que, si es posible, el flúter auricular debe cardiovertirse desde el inicio.

FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular puede ser resultado de múltiples áreas de reentrada en la aurícula o de múltiples focos ectópicos. La actividad eléctrica auricular es muy rápida (alrededor de 400 a 700 latidos/mln), pero cada impulso eléctrico sólo provoca la despolarización de un pequeño islote del miocardio auricular y no de toda la aurícula. Como resultado, no hay contracción de la aurícula en general (figs. 76-6 y 76-7).

Como no hay despolarización auricular uniforme tampoco hay onda P. La actividad eléctrica caótica produce deflexión en el electrocardiograma que suele llamarse "onda F", la cual varía de tamaño y forma y posee ritmo irregular. Al parecer, la transmisión de estos impulsos auriculares múltiples a través del nodo AV ocurre al azar y origina ritmo irregular. Algunos impulsos son conducidos hacia el interior del nodo AV, pero no a través de éste; es decir, quedan bloqueados dentro del nodo. La importancia de esta forma de "conducción oculta" reside en que los impulsos no conducidos contribuyen a la refractariedad global del nodo AV; por ello la frecuencia ventricular de la fibrilación auricular suele ser menor (160 a 180 latidos/mln, en promedio) que la observada en la taquicardia o el flúter auricular con conducción 1:1. La fibrilación auricular suele resultar de alguna forma subyacente de cardiopatía (por lo general con insuficiencia cardíaca congestiva), y puede ser intermitente o tener ritmo crónico; no

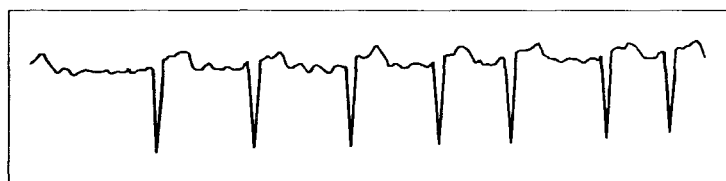


Fig. 76-6. Fibrilación auricular.

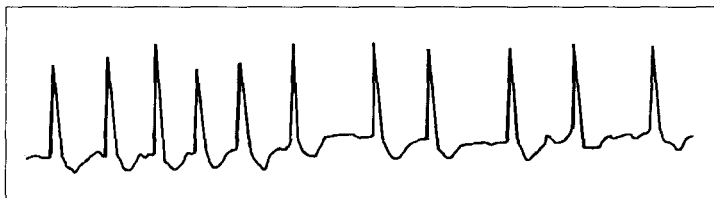


Fig. 76-7. Fibrilación auricular con reacción ventricular incontrolada.

obstante, también ocurre en forma paroxística sin demostración de cardiopatía (similar a la taquicardia auricular paroxística).

Criterios electrocardiográficos

- **Frecuencia.** La frecuencia auricular suele ser de 400 a 700 latidos/mln, pero por regla general no pueden contarse. La frecuencia ventricular en el paciente no digitalizado es cercana a 160 a 180 latidos/mln.
- **Ritmo.** El ritmo ventricular es irregular, excepto en presencia de intoxicación digitalica.
- **Ondas P.** No hay actividad eléctrica auricular organizada, por lo que tampoco hay ondas P. Se observa actividad eléctrica caótica u ondas F.
- **Intervalo QRS.** La despolarización ventricular es normal, salvo que se produzca conducción ventricular aberrante.

En la **fibrilación** auricular, el ritmo ventricular no es normal

La fibrilación auricular puede relacionarse con síndrome del seno enfermo, hipoxia, aumento de la presión auricular, pericarditis y otras alteraciones; en el contexto de la cardiopatía isquémica, la causa más común es mayor presión auricular secundaria a insuficiencia cardíaca congestiva. El tratamiento adecuado para el enfermo con fibrilación auricular y reacción ventricular rápida *in extremis* es la cardioversión sincronizada. Los pacientes con infarto agudo del miocardio o anomalías del llenado ventricular (p. ej., estenosis hipertrófica subaórtica o idiopática, o estenosis mitral) cursan con hipotensión provocada por la fibrilación auricular, y deben ser sometidos de inmediato a cardioversión. En presencia de cardiopatía isquémica se recomienda la cardioversión.

Los sujetos asintomáticos, incluso aquellos con reacción moderada (> 120 latidos/mln), pueden tratarse de manera conservadora mediante control inicial de la frecuencia cardíaca con verapamilo, digital o bloqueadores adrenérgicos beta. Una vez controlada la frecuencia, o ante la presencia de síntomas, tendrá que decidirse la aplicación de cardioversión. El éxito de la cardioversión y de mantener a un paciente sin fibrilación auricular depende del tamaño auricular y del tiempo que haya durado esta última; cuanto más grandes sean las aurículas y mayor el periodo de fibrilación auricular, menor la posibilidad de mantener el ritmo sinusal. Los pacientes con estenosis mitral, miocardiopatía y aurículas grandes corren mayor riesgo de desarrollar émbolos. Antes de realizar la cardioversión deberá evaluarse cuidadosamente al paciente para determinar la necesidad de anticoagulación, así como los riesgos relativos de ésta y la cardioversión.

El éxito de la cardioversión y de mantener a un paciente sin fibrilación auricular depende del tamaño auricular y el tiempo que haya durado la fibrilación auricular

COMPLEJOS DE LA UNIÓN (NODALES) PREMATUROS

Son impulsos eléctricos que se originan en la unión AV antes del siguiente impulso sinusal esperado; por lo general causan despolarización auricular retrógrada (de ahí que la onda P en las derivaciones II, III y aVF sea negativa). La onda P puede preceder al complejo QRS, coincidir con éste o seguirlo. La relación entre la onda P y los complejos QRS depende de los tiempos relativos de conducción desde las zonas de origen en la unión hacia la aurícula y los ventrículos. Es probable que un impulso surgido en la porción superior de la unión, encima del nodo AV, produzca una onda P antes del complejo QRS o durante el mismo, y el que se origina en un nivel inferior se traduzca en onda P después de un complejo QRS. La conducción desde la unión hasta los ventrículos suele

ocurrir por vías normales. Así pues, el complejo QRS suele ser normal, aunque puede ser ancho por bloqueo de rama del haz o fenómeno de conducción aberrante. La pausa que sigue a un complejo de la unión prematuro puede ser no compensatoria si el latido prematuro despolariza al nodo sinusal, o totalmente compensatoria si el nodo sinusal se descarga antes de que lo alcance el latido prematuro.

Las causas de los complejos de la unión prematuros son similares a las descritas para los complejos auriculares prematuros (fig. 76-8).

Criterios electrocardiográficos

- *Ritmo.* Irregular.
- *Ondas P.* Debido, a que la despolarización auricular suele ser retrógrada, las ondas P por lo general son negativas en las derivaciones II, III y aVF. Pueden preceder a los complejos QRS, coincidir con ellos o seguirlos. Puede ocurrir una pausa no compensatoria o totalmente compensatoria.
- *Intervalo PR.* Si la onda P precede al complejo QRS, el intervalo PR suele ser menor de 0.12 s; sin embargo, puede prolongarse. Puede ocurrir bloqueo AV completo.
- *Intervalo QRS.* Puede ser normal; si se ensancha (conducción ventricular aberrante), suele tomar la forma de bloqueo de la rama derecha del haz.

Los complejos de la unión prematuros suelen ser asintomáticos y es raro que tengan importancia

Los complejos de la unión prematuros suelen ser asintomáticos y es raro que tengan importancia. En el paciente sintomático tienen el mismo valor que los CAP y pueden tratarse de manera similar, si el caso lo amerita. Cuando presentan latidos de escape no deben suprimirse.

COMPLEJOS Y RITMOS DE ESCAPE DE LA UNIÓN

La unión AV puede funcionar como marcapaso; genera impulsos con una frecuencia de 40 a 60 latidos/min, por lo que en circunstancias normales predomina el marcapaso del nodo sinusal, que es más rápido. Si el nodo AV no se despolariza con la llegada de un impulso sinusal en aproximadamente 1.0 a 1.5 s, iniciará un impulso. Esto se conoce como complejo de escape de la unión, y ocurre por incapacidad del nodo sinusal de generar un impulso en el momento adecuado debido a algún problema con la conducción entre el nodo sinusal y la unión auriculoventricular.

Criterios electrocardiográficos

- *Frecuencia.* El ritmo de escape de la unión tiene una frecuencia de 40 a 60 latidos/minuto.
- *Ritmo.* Algunos complejos de escape de la unión pueden originar ritmo irregular. Estos complejos ocurren en 1.0 s (o más) después de la última despolarización. El ritmo de escape de la unión suele ser regular.

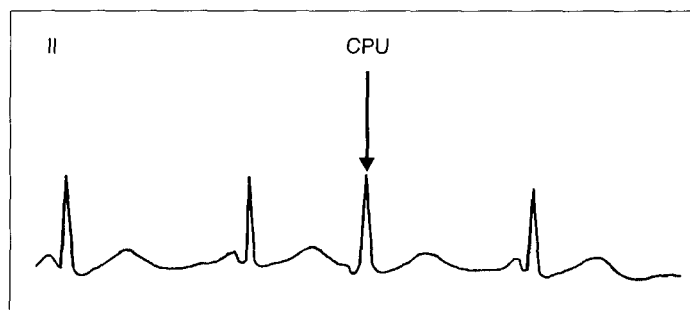


Fig. 76-8. Complejos de la unión prematuros (CPU).

- **Ondas P.** En las derivaciones II, III y aVF pueden observarse ondas P negativas. Las ondas P pueden preceder al complejo QRS, coincidir con éste o seguirlo. Tal vez se produzcan ondas P sinusales con frecuencia igual o menor que el ritmo de la unión, lo que puede originar disociación auriculoventricular.
- **Intervalo PR.** Es variable, pero suele ser menor que el intervalo PR del latido que por lo regular es conducido desde el nodo sinusal.
- **Intervalo QRS.** La conducción ventricular suele ser normal, excepto que ocurre un problema de conducción ventricular aberrante.

COMPLEJO VENTRICULAR PREMATURO

Es una despolarización que aparece de manera prematura en cada ventrículo antes del siguiente latido sinusal. Puede resultar de la emisión de impulsos de un foco automático o de un fenómeno de reentrada. Como los complejos ventriculares prematuros (CVP) se originan en el ventrículo, se genera una alteración de la secuencia de despolarización ventricular. Además, la conducción a través del miocardio es más lenta que a través de vías de conducción especializadas; esto provoca un complejo QRS ancho (0.12 s o más) y de forma rara. La secuencia de repolarización también se altera, lo que origina un segmento ST y una onda T en dirección opuesta al complejo QRS (fig. 76-9).

El intervalo entre el latido normal previo y el CVP (intervalo de acoplamiento) suele permanecer constante cuando los complejos ventriculares prematuros se deben a un mecanismo de reentrada desde el mismo foco (CVP uniforme). Cuando el intervalo de acoplamiento y la morfología del complejo QRS varían, es posible que los CVP se originen en diferentes áreas dentro de los ventrículos; si surgen de un solo foco puede variar la conducción ventricular (CVP multiforme).

Como el ritmo del nodo sinusal no se afecta, suele producirse una pausa totalmente compensatoria (fig. 76-10). En este caso, el intervalo entre el latido normal que precede al CVP y el latido normal que le sigue equivalen a dos veces el intervalo sinusal normal (P-P). No obstante, en ocasiones la conducción retrógrada puede extenderse a las aurículas y despolarizar el nodo sinusal. Además, la frecuencia sinusal puede ser tan lenta que el CVP se produzca mucho antes de la siguiente P sinusal. En ninguno de estos casos aparece pausa compensatoria. El impulso sinusal posterior a un CVP interpolado puede presentar un intervalo PR prolongado por la conducción retrógrada desde el ventrículo hacia el interior del nodo AV, donde queda bloqueada por el periodo refractario de dicho nodo. Ya que la conducción se realiza hacia el interior del nodo AV, puede prolongarse su periodo refractario y provocar un intervalo PR prolongado en el siguiente latido sinusal.

Los CVP se presentan aislados o en forma repetitiva en sucesión de pares; cuando ocurren tres o más en serie se tiene un caso de taquicardia ventricular. Si cada latido alterno es un CVP se trata de bigemismo ventricular. Un CVP que cae sobre la onda T (durante el "periodo vulnerable de repolarización ventricular") puede precipitar taquicardia o fibrilación ventricular. No obstante, los CVP que se producen después de la onda T también pueden iniciar taquicardia ventricular.

El complejo ventricular prematuro es una despolarización que aparece de manera prematura en cada ventrículo, antes del siguiente latido sinusal

Los complejos ventriculares prematuros ocurren aislados o en forma repetitiva en sucesión de pares (bigemismo); cuando hay tres o más en serie se tiene un caso de taquicardia ventricular

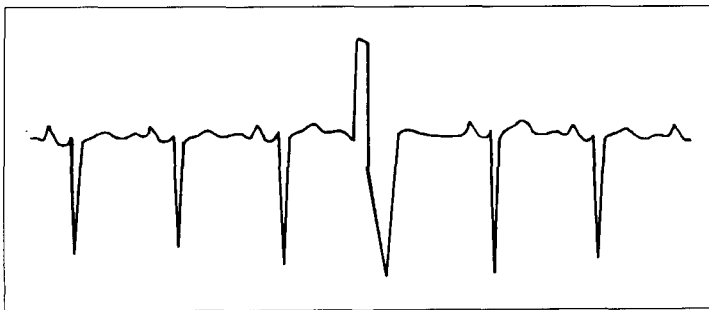


Fig. 76-9. Complejo ventricular prematuro.

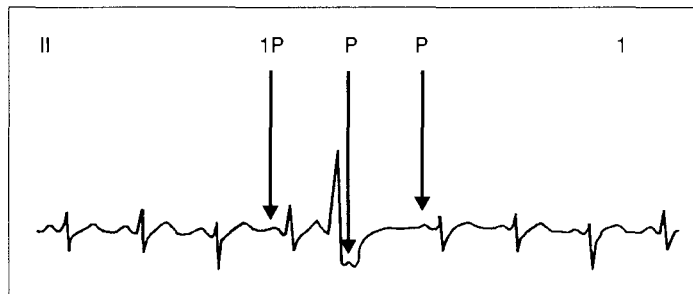


Fig. 76-10. Complejo ventricular prematuro con pausa compensatoria.

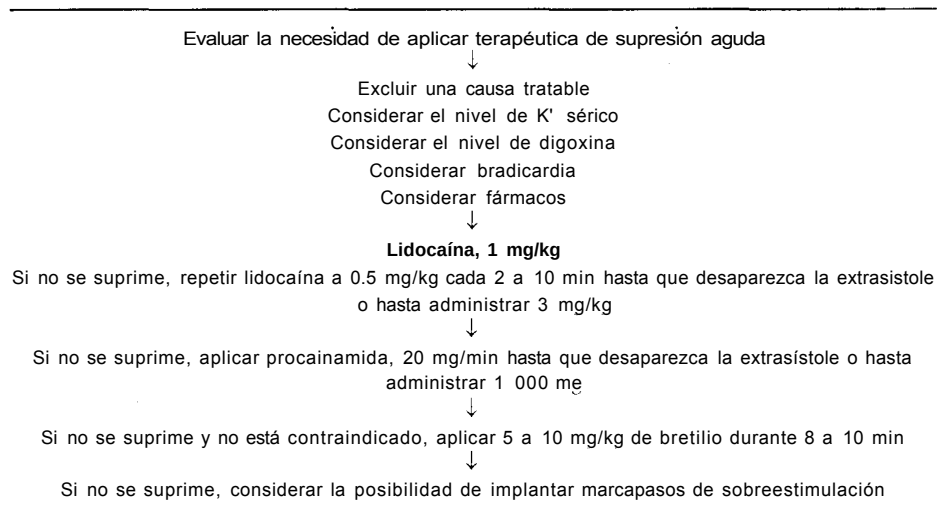
Criterios electrocardiográficos

- *Ritmo*. Irregular.
- *Ondas P*. El complejo QRS, el segmento ST o la onda T del CVP suelen ocultarlas, pero en ocasiones es posible identificar una melladura durante el segmento ST o la onda T. Pueden generarse ondas P retrógradas. Cuando la onda P sinusal es invisible puede deducirse por la presencia de una pausa totalmente compensatoria.
- *Complejo QRS, segmento ST, onda T*. a) El CVP es prematuro, es decir, se produce antes del siguiente latido esperado a menos que haya fibrilación auricular, ya que la preactividad no puede evaluarse; b) la anchura del complejo QRS es de 0.12 s o más; c) la estructura del QRS suele tener forma rara con melladuras; d) el segmento ST y la onda T suelen tener polaridad opuesta al complejo QRS; e) cuando son multiformes, varían tanto el intervalo de acoplamiento como la estructura del complejo QRS, y f) suele observarse una pausa totalmente compensatoria.

Supresión de la extrasístole ventricular

Debe administrarse lidocaína profiláctica a todos los pacientes con infarto agudo del miocardio, incluso en ausencia de extrasístole ventricular. La terapéutica con lidocaína también es de elección en sujetos con angina inestable y extrasístoles ventriculares o pareados frecuentes, después de tratar de manera adecuada factores contribuyentes como hipoxemia, acidosis, alcalosis, desequilibrio electrolítico, intoxicación por digital y bradicardia (cuadro 76-1).

Cuadro 76-1. Supresión de extrasístole ventricular



TAQUICARDIA VENTRICULAR

Ocurre cuando se producen tres o más latidos de origen ventricular sucesivos con frecuencia mayor de 100 latidos/mln. Por lo general el ritmo es regular, pero también puede ser irregular; en este caso, la arritmia puede tolerarse bien o relacionarse con alteración hemodinámica grave que amenace la vida del paciente.

Las consecuencias hemodinámicas de la taquicardia ventricular dependen sobre todo de su frecuencia y de la presencia o ausencia de disfunción miocárdica. Suele producirse disociación auriculoventricular (fig. 76-11).

Las consecuencias hemodinámicas de la taquicardia ventricular dependen sobre todo de su frecuencia y de la presencia o ausencia de disfunción miocárdica

Criterios electrocardiográficos

- *Frecuencia.* Mayor de 100 latidos/mln, y por lo general de 220 latidos/mln.
- *Ritmo.* Suele ser regular, pero también puede ser irregular.
- *Ondas P.* Por lo general son irreconocibles en la taquicardia ventricular rápida; con frecuencias ventriculares menores es posible reconocerlas. Pueden manifestar despolarización auricular normal desde el nodo sinusal cuando su frecuencia es menor que la taquicardia ventricular, pero las actividades eléctricas no se afectan; este fenómeno se conoce como disociación auriculoventricular. Como las aurículas y los ventrículos suelen latir a frecuencias diferentes no hay relación fija entre la onda P y el complejo QRS. En otros casos, puede generarse conducción ventriculoauricular, y se establece una relación fija entre la onda P y el complejo QRS.
- *Complejo QRS.* Junto con el segmento ST y la onda T, este complejo se describió en el apartado referente al complejo ventricular prematuro. En ocasiones puede generarse un complejo QRS estrecho después de un intervalo breve R-R (latido de captura), o puede demostrarse con rasgos estructurales que combinan los de un latido de origen ventricular y otro de origen supraventricular, pero con intervalo R-R constante (latido de fusión).

Taquiarritmias helicoidales (torsades de pointes)

Es una forma inusual de taquicardia ventricular en que los complejos QRS parecen encontrarse en constante cambio. Las causas suelen ser intoxicación o reacción de idiosincrasia a agentes antiarrítmicos del tipo IA (quinidina, procainamida, disopiramida) u otros agentes que prolongan el intervalo QT. Esta disritmia suele acompañarse de prolongación del intervalo QT (fig. 76-12).

Tratamiento

El paciente sintomático con taquicardia ventricular sostenida requiere tratamiento de urgencia. El método preferido en estos casos es la cardioversión. En general, el ritmo responde a bajos niveles de energía eléctrica. Cuando la afección es grave no debe invertirse mucho tiempo en sincronizar la cardioversión. En pacientes asintomáticos con estabilidad hemodinámica puede iniciarse con terapéutica farmacológica estándar; el medicamento de elección es lidocaína (cuadro 76-2).

El paciente sintomático con taquicardia ventricular sostenida requiere tratamiento de urgencia, y el método preferido es la cardioversión

Si hay dudas sobre el diagnóstico de taquicardia de complejo ancho deberá suponerse que su origen es ventricular y tratarse como tal.

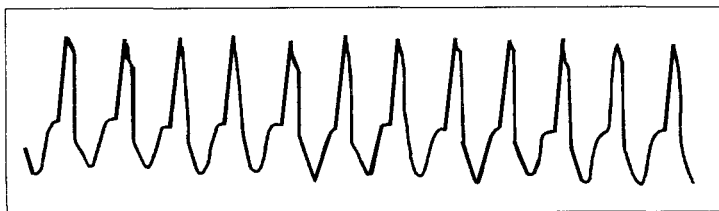


Fig. 76-11. Taquicardia ventricular.

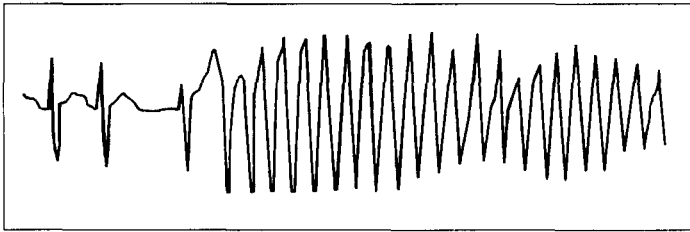


Fig. 76-12. Taquiarritmia helicoidal (torsades de pointes).

FIBRILACION VENTRICULAR

Es un ritmo ventricular en el que múltiples áreas dentro de los ventrículos muestran grados de despolarización y repolarización. Como la despolarización no se produce de manera organizada, los ventrículos no se contraen con uniformidad. Se observa una especie de temblor del miocardio ventricular. El gasto cardiaco es nulo (fig. 76-13).

La fibrilación ventricular es el mecanismo más común de paro cardiaco provocado por isquemia miocárdica o infarto. Cuando es gruesa, suele indicar inicio reciente que puede corregirse con facilidad mediante desfibrilación inmediata. Si es fina, indica que ha transcurrido un tiempo considerable desde el colapso; en tal caso, la reanimación suele fracasar.

Criterios electrocardiográficos

- *Frecuencia.* Es muy rápida y por lo general muy desorganizada.
- *Ritmo.* Es irregular. La onda eléctrica varía de tamaño y forma. No hay onda P, complejo QRS, segmento ST ni onda T. En ocasiones, la fibrilación ventricular puede confundirse con asistolia en una derivación.

Cuadro 76-2. Taquicardia ventricular sostenida

No hay pulso		Pulso presente
Tratar como fibrilación ventricular	Estable	Inestable
	↓	↓
	O ₂	O ₂
	↓	↓
	Vía intravenosa	Vía intravenosa
	↓	↓
	Lidocaína, 1 mg/kg	Considerar sedación
	↓	↓
	Lidocaína, 0.5 mg/kg cada 8 min hasta que se resuelva o hasta alcanzar 3 mg/kg	Cardioversión a 50 J
	↓	↓
	Procainamida, 20 mg/min hasta que se resuelva	Cardiovertir a 100 J
	↓	↓
	Cardioversión como en pacientes inestables	Cardioversión a 200 J
		↓
		Cardioversión hasta 360 J
		↓
		Si es recurrente, añadir lidocaína y cardioversión de nuevo; iniciar con un nivel de energía que previamente haya resultado satisfactorio. A continuación administrar procainamida o bretilio

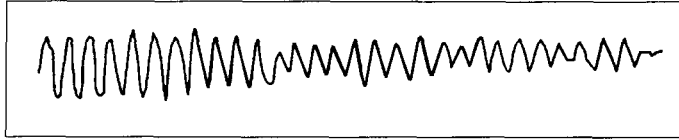
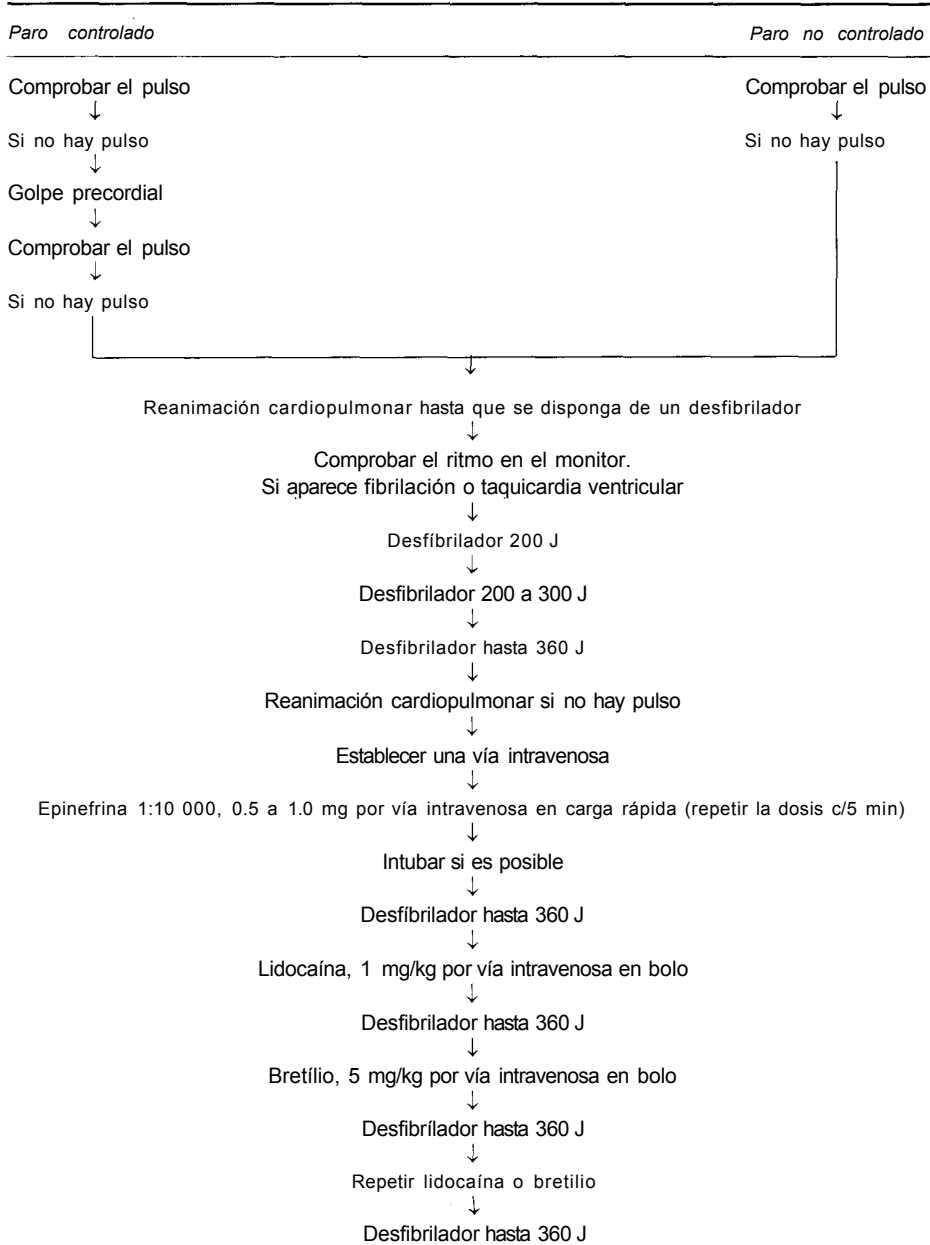


Fig. 76-13. Fibrilación ventricular.

Tratamiento

Para que el paciente sobreviva a una fibrilación ventricular es necesario aplicarle con premura un contrachoque eléctrico precoz (cuadro 76-3).

Cuadro 76-3. Pasos a seguir en la fibrilación ventricular



ASISTOLIA VENTRICULAR

Es la ausencia total de actividad eléctrica ventricular. Como no hay despolarización, no se produce contracción ventricular. Este fenómeno puede ser un evento primario de paro cardíaco, o seguir a fibrilación ventricular o disociación electromecánica.

La asistolia ventricular puede afectar también a pacientes con bloqueo cardíaco completo que carecen de marcapasos de escape. La fibrilación ventricular puede confundirse con asistolia; si se sospecha que es fibrilación ventricular, debe tratarse como tal.

Criterios electrocardiográficos

Se observa ausencia total de actividad eléctrica ventricular; sin embargo, en ocasiones pueden generarse ondas P. El diagnóstico de asistolia debe confirmarse al menos en dos derivaciones.

Tratamiento

Los parientes con asistolia tienen función cardíaca en fase terminal o han sufrido paro prolongado y no pueden reanimarse, y en ocasiones la asistolia puede ir precedida por disfunción progresiva del sistema de conducción y bradicardia

El pronóstico de los pacientes con asistolia es poco favorable. En general, los sujetos con asistolia presentan función cardíaca en fase terminal o han sufrido un paro prolongado y no pueden reanimarse. En ocasiones una asistolia puede ir precedida por disfunción progresiva del sistema de conducción y bradicardia (cuadro 76-4).

BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR

El bloqueo AV puede deberse a lesiones a lo largo de la vía de conducción; aumento del periodo refractario de una porción de la vía de conducción o acortamiento del ciclo supraventricular con intrusión en el periodo refractario normal

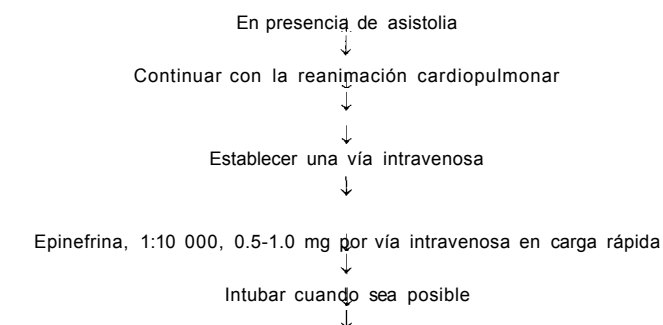
El bloqueo AV se define como el retraso o intercepción de la conducción entre aurículas y ventrículos. Puede ser ocasionado por: a) lesiones a lo largo de la vía de conducción (calcio, fibrosis, necrosis); b) aumento del periodo refractario de una porción de la vía de conducción (uso de digital), c) acortamiento del ciclo supraventricular con intrusión en el periodo refractario normal (como ocurre con el flúter auricular, en el que se produce bloqueo AV 2:1 a nivel del nodo AV, ya que el periodo refractario normal de dicho nodo no permite la conducción a una frecuencia de 300 latidos/min, sino a 150 latidos/min).

El bloqueo AV puede clasificarse de la siguiente forma:

- I. En función del grado de bloqueo:
 1. Parcial:
 - a. Bloqueo AV de primer grado
 - b. Bloqueo AV completo de segundo grado, tipos I y II
 2. Bloqueo AV completo o de tercer grado

Cuadro 76-4. Criterios para tratar la asistolia (paro cardíaco)

Si el ritmo no es claro y se sospecha fibrilación ventricular, desfibrilar como si se tratara de ésta.



Atropina, 1.0 mg por vía intravenosa en carga rápida (repetir cada 5 min)

Considerar la posibilidad de utilizar marcapasos

II. En función de la zona del bloqueo:

1. Nodo AV
2. Infranodal
 - a. Haz de His
 - b. Ramas del haz de His

Bloqueo AV de primer grado

Es sólo un retraso en el paso del impulso de las aurículas a los ventrículos, el cual suele producirse al nivel del nodo AV, pero también puede ser infranodal (fig. 76-14).

Criterios electrocardiográficos

- *Ritmo.* Regular.
- *Ondas P.* Cada onda P precede a un complejo QRS.
- *Intervalo PR.* Se prolonga más de 0.20 s. Suele permanecer constante, pero puede variar.
- *Complejo QRS.* No se afecta su estructura.

El bloqueo AV de primer grado no requiere tratamiento. Si se relaciona con un problema cardíaco agudo, es necesario vigilar que el paciente no desarrolle bloqueo AV de segundo o tercer grado.

Bloqueo AV de segundo grado

En este caso, algunos impulsos se conducen en tanto que otros quedan bloqueados. Se divide en dos tipos de bloqueo (fig. 76-15).

Bloqueo AV de segundo grado tipo I (Wenckebach)

Casi siempre se produce a nivel del nodo AV, y con frecuencia se debe a mayor tono parasimpático o a los efectos de un fármaco (p. ej., digital, propranolol o verapamyl). Por lo general es transitorio, y el pronóstico a corto y largo plazo es bueno. Se caracteriza por prolongación progresiva del intervalo PR, indicativa de una velocidad de conducción decreciente a través del nodo AV antes de que se bloquee por completo el impulso. Suele bloquearse un solo impulso y luego se repite el patrón.

Criterios electrocardiográficos

- *Frecuencia.* La frecuencia auricular no se afecta, pero la ventricular es menor que la auricular a causa de los latidos no conducidos.

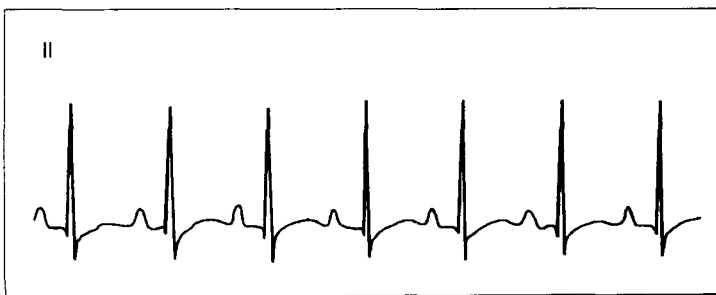


Fig. 76-14. Bloqueo AV de primer grado.

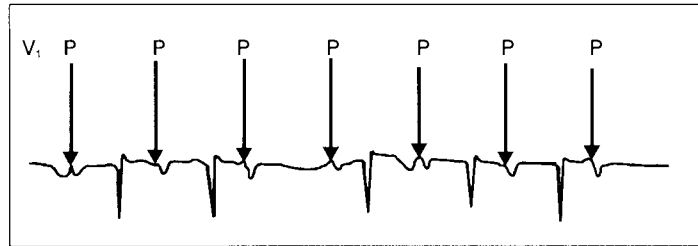


Fig. 76-15. Bloqueo AV de segundo grado tipo I.

El bloqueo AV de segundo grado tipo I no requiere tratamiento agresivo y la decisión terapéutica depende de la respuesta ventricular y los síntomas; si la frecuencia ventricular es adecuada y el paciente está asintomático es suficiente con la observación.

- *Ritmo.* Por lo general el ritmo auricular es regular; el ventricular suele ser irregular, con reducción progresiva del intervalo R-R antes del impulso de bloqueo. El intervalo R-R que encuadra a la onda P no conducida es menor que dos veces la longitud del ciclo normal.
- *Ondas P.* Parecen normales; cada una precede a un complejo QRS, excepto la onda P bloqueada.
- *Complejo QRS.* No resulta afectado.

Por lo general, el bloqueo AV de segundo grado tipo I no requiere tratamiento agresivo. La decisión terapéutica depende de la respuesta ventricular y los síntomas; si la frecuencia ventricular es adecuada y el paciente está asintomático es suficiente con la observación.

Bloqueo AV de segundo grado tipo II

Se produce por debajo del nodo AV, a menudo a nivel de la rama del haz y con menor frecuencia a nivel del haz de His. Suele asociarse a lesión orgánica en la vía de conducción; a diferencia del bloqueo AV de segundo grado tipo I, es raro que lo provoque un aumento del tono parasimpático o el efecto de algún fármaco. El pronóstico es malo, y puede desarrollarse bloqueo cardíaco completo (fig. 76-16).

Una de las principales características de este bloqueo es que el intervalo PR no se prolonga antes de un latido omitido. No es extraño que más de un latido no conducido se produzca en sucesión.

Este tipo de bloqueo ocurre casi siempre a nivel de las ramas del haz; para que se produzca la omisión de un latido debe bloquearse por completo una de las ramas, y también interrumpirse la conducción en forma intermitente en el haz contralateral.

Criterios electrocardiográficos

- *Frecuencia.* La frecuencia auricular no se afecta, pero la ventricular es menor que la auricular.
- *Ritmo.* El ritmo auricular suele ser regular, en tanto que el ventricular puede ser regular o irregular, con pausas que se corresponden con los latidos no conducidos.
- *Ondas P.* Parecen normales y cada una precede a un complejo QRS, excepto la onda P bloqueada.

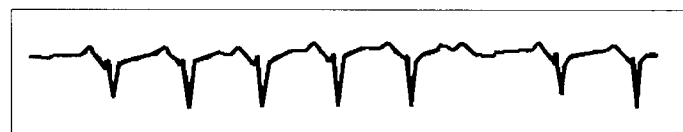


Fig. 76-16. Bloqueo AV de segundo grado tipo II.

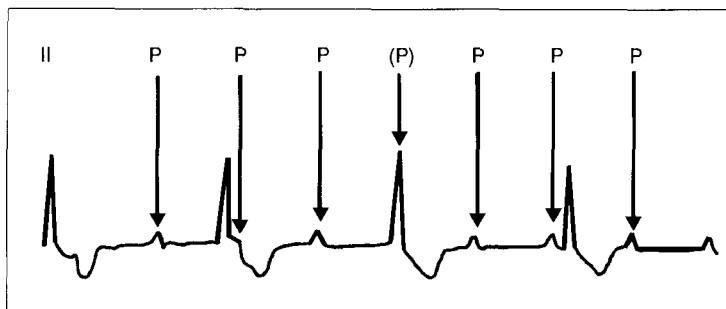


Fig. 76-17. Bloqueo AV de tercer grado.

- *Intervalo PR.* Puede ser normal o prolongado, pero permanece constante. Es posible que se reduzca después de una pausa.
- *Complejo QRS.* Este intervalo es normal cuando el bloqueo se produce a nivel del haz de His; no obstante, el complejo QRS se ensancha con las características de un bloqueo de rama del haz si el bloqueo se produce a nivel de las ramas del haz.

En pacientes con bloqueo AV de segundo grado tipo II es necesaria la implantación de marcapasos. Es importante distinguir estos casos, ya que la incidencia de progresión hacia bloqueo completo es alta.

En pacientes con bloqueo AV de segundo grado tipo II es necesaria la implantación de marcapasos; es importante distinguir estos casos, ya que la incidencia de progresión hacia bloqueo completo es alta.

Bloqueo AV de tercer grado

Implica ausencia total de conducción entre las aurículas y los ventrículos. Puede originarse en el nodo AV, el haz de His o a nivel de la rama del haz (figs. 76-17 y 76-18).

El bloqueo AV de tercer grado implica ausencia total de conducción entre las aurículas y los ventrículos. Puede originarse en el nodo AV, el haz de His o a nivel de la rama del haz.

Criterios electrocardiográficos

- *Frecuencia.* La frecuencia auricular no se afecta, en tanto que la ventricular es más lenta que la auricular. Si hay bloqueo AV de tercer grado, la frecuencia ventricular suele ser de 40 a 60 latidos/min; con bloqueo AV de tercer grado infranodal suele ser menor de 40 latidos/min.
- *Ritmo.* El ritmo auricular suele ser regular, aunque puede originarse arritmia sinusal. El ritmo ventricular es regular.
- *Onda P.* Es normal.
- *Intervalo PR.* Como las aurículas y los ventrículos se despolarizan desde marcapasos diferentes, son independientes unas de otros y el intervalo PR varía.
- *Complejo QRS.* Cuando el bloqueo se produce a nivel del nodo AV o del haz de His, el complejo QRS tiene aspecto normal; si se produce a nivel de la rama del haz, este complejo es más ancho.

Los pacientes con bloqueo AV de tercer grado son candidatos a implantación de marcapasos permanente.



Fig. 76-18. Bloqueo AV de tercer grado con ritmo idioventricular.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Gettes LS. Electrophysiology of cardiac arrhythmias. *En*: Eliot RS, Wolf GL, Forker AD (ed). Cardiac emergencies. New York: Futura Publishing, 1977.
- Lindsay BD, Cain ME. Cardiac arrhythmias. *En*: Orland MJ, Saltman RJ (ed). Manual of medical therapy. Boston: Little, Brown and Company, 1986;107.
- Marriot HJ. Practical electrocardiography. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1972.
- Marriott HJ, Myerburg RJ. Recognition and treatment of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. *En*: Hurst JW (ed). The heart, arteries and veins. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1985;431.
- Schamroth L. The disorders of cardiac rhythm. New York: JB Lippincott, 1971.
- Smith WM, Wallace AG. Management of arrhythmias and conduction abnormalities. *En*: Hurst JW (ed). The heart, arteries and veins. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1985;475.
- Zipes DP. Management of cardiac arrhythmias: pharmacological, surgical and electrical techniques. *En*: Braunwald E (ed). Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1984;648.

77 ■ Trombosis venosa

Alfonso Vega Yáñez

DEFINICIÓN

Se conoce como tromboflebitis a la formación de un coágulo sanguíneo, con reacción inflamatoria vinculada, localizado en la luz de una vena superficial o profunda

Se conoce como tromboflebitis a la formación de un coágulo sanguíneo, con reacción inflamatoria vinculada, el cual se localiza en la luz de una vena superficial o profunda. Es parte de la enfermedad conocida como trombosis venosa que afecta a las extremidades, con mayor frecuencia a miembros inferiores.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En sujetos que se someten a intervención quirúrgica abdominal u ortopédica ocurre trombosis venosa, así como en individuos politraumatizados

Es la tercera enfermedad cardiovascular más común después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular cerebral; sin embargo, es difícil establecer con exactitud su frecuencia, ya que gran parte de los pacientes no presentan los síntomas clásicos. Se ha encontrado hasta en 30 a 40% de los sujetos que se someten a intervención quirúrgica abdominal u ortopédica, y en 40 a 50% de los individuos politraumatizados. En muchas ocasiones no se diagnostica la tromboembolia pulmonar, una de las complicaciones más graves de este padecimiento, por lo que su incidencia anual es mayor de 600 000 casos.

ETIOLOGÍA

Obedece a una conjugación de factores predisponentes descritos por Virchow, que incluyen interacción de la estasis sanguínea y vaso sanguíneo con daño en el endotelio, y tendencia a la hipercoagulabilidad. Este último punto abarca las siguientes causas: *a*) factores adquiridos, entre ellos neoplasias (por producción de sustancias procoagulantes y otros mecanismos), ingestión de estrógenos, embarazo, enfermedades mieloproliferativas, colitis ulcerosa, síndrome antifosfolípido, hiperhomocitemia y trombocitopenia inducida por heparina vinculada con el inicio de la ingestión de anticoagulantes, y *b*) factores congénitos como deficiencia de proteína C y proteína S, deficiencia de antitrombina, mutación del gen de la trombina y del gen del factor V de Leiden, así como disfibrinogemias, relacionados con factores de riesgo como edad mayor de 50 años, inmovilización durante periodos prolongados e intervención quirúrgica abdominal, ortopédica o ginecológica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando la trombosis es superficial, durante la palpación es frecuente que aparezca dolor en el trayecto del vaso afectado. La mayor parte de las trombosis profundas son silentes desde el punto de vista clínico, por la obstrucción parcial de la vena o la circulación colateral existente. Cerca de 80% de las trombosis sintomáticas afecta al territorio proximal y 20% al distal (de la pantorrilla hacia el pie); de estas últimas, 70% puede afecar a la región proximal durante la primera semana. Menos de 25% de los pacientes presenta los síntomas clásicos de la enfermedad, como malestar de la extremidad, edema y dolor a la dorsiflexión del pie (signo de Hommans).

Cuando la trombosis es superficial, durante la palpación suele haber dolor en el trayecto del vaso afectado, pero la mayor parte de las trombosis profundas son silentes desde el punto de vista clínico

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La flebografía (o venografía) es el estudio diagnóstico de elección, aunque en 2 a 3% de los casos provoca trombosis inducida por el medio de contraste; por esta razón se utiliza sólo en pacientes que requieren confirmación diagnóstica, en casos de trombosis recurrente o en sujetos que se someterán a intervención quirúrgica de la cadera, en quienes el riesgo de la enfermedad es alto.

El rastreo con fibrinógeno marcado con ^{125}I se utiliza poco, por el riesgo de transmitir infecciones. El ultrasonido bimodal en tiempo real o Dúplex y la pletismografía son los estudios más usados, por su accesibilidad y porque se pueden emplear durante el embarazo; tienen mayor sensibilidad cuando la afección es proximal (92%, en comparación con 97% de la flebografía). Un estudio de fibrinógeno marcado con resultados normales, combinado con pletismografía normal, casi excluye el diagnóstico de trombosis; no obstante, la sensibilidad de estas pruebas puede disminuir de 92 a 22%, y de 97 a 59%, respectivamente, cuando la oclusión es parcial o asintomática, incluso si es recurrente (figs. 77-1 a 77-3).

La tomografía axial computada puede detectar trombosis venosa en abdomen o pelvis, por lo que se considera superior a la flebografía para detectar otro tipo de

El ultrasonido bimodal en tiempo real o Dúplex y la pletismografía son los estudios más usados por su accesibilidad y porque se pueden emplear durante el embarazo; tienen mayor sensibilidad cuando la afección es proximal

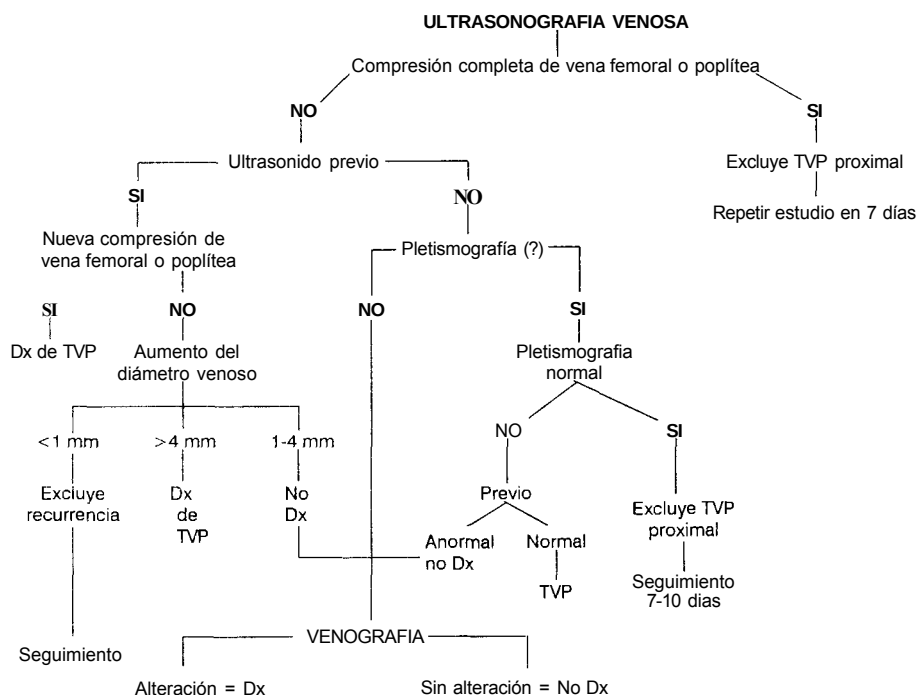


Fig. 77-1. Algoritmo diagnóstico con ultrasonografía venosa por compresión. (Dx, diagnóstico; TVP, trombosis venosa profunda.)

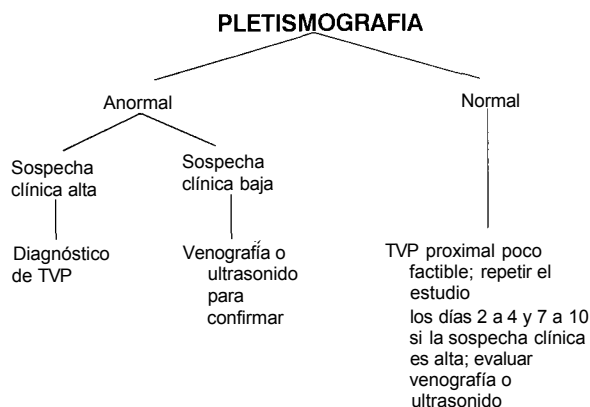


Fig. 77-2. Algoritmo diagnóstico con pletismografía.

compresiones que alteren el flujo sanguíneo. La venografía con resonancia magnética tiene sensibilidad de 100% y especificidad de 96%; su desventaja es el alto costo.

Otros métodos disponibles son venografía con radionúclidos, estudio con anticuerpos monoclonales y medición de concentración de dímero D en plasma.

Si no se detecta y trata en forma adecuada, la trombosis venosa profunda puede ocasionar embolia pulmonar, síndrome posflebítico e incluso la muerte.

La trombosis venosa profunda puede ocasionar embolia pulmonar, síndrome posflebítico e incluso la muerte si no se detecta y trata en forma adecuada

TRATAMIENTO

Consiste en medidas locales con administración de antiinflamatorios no esteroideos. Cuando la afección es profunda, el tratamiento de elección es la anticoagulación, que se inicia con heparina estándar en dosis adecuadas. Si esta terapéutica no logra su objetivo en las primeras 24 horas, el riesgo de embolización recurrente aumenta hasta 15 veces. El tiempo parcial de tromboplastina debe mantenerse en límites terapéuticos (60 a 85 seg o 1.5 a 2 veces el control), con riesgo de hemorragia menor de 6 %. La heparina de bajo peso molecular es tan eficaz como la estándar, y no se sabe aún si comparte las mismas posibilidades de complicaciones hemorrágicas.

Hay varios esquemas para comenzar la anticoagulación oral. Es posible iniciarla tres a cinco días después del uso de heparina mediante la administración de un antagonista de la vitamina K (como warfarina o acenocoumarina); sin embargo, la extensión asintomática de trombosis venosa a venas proximales o pulmonares ocurre hasta en 8 % de los casos, y hay riesgo de trombocitopenia inducida por el fármaco. Cuando se utiliza un anticoagulante oral aislado, el riesgo de embolia y recurrencia es de 20%. La dosis de la terapéutica oral debe ajustarse según el tiempo de protrombina, expresado

El tratamiento de la trombosis venosa consiste en medidas locales con administración de antiinflamatorios no esteroideos; cuando la afección es profunda, la terapéutica de elección es la anticoagulación, que se inicia con heparina estándar en dosis adecuadas

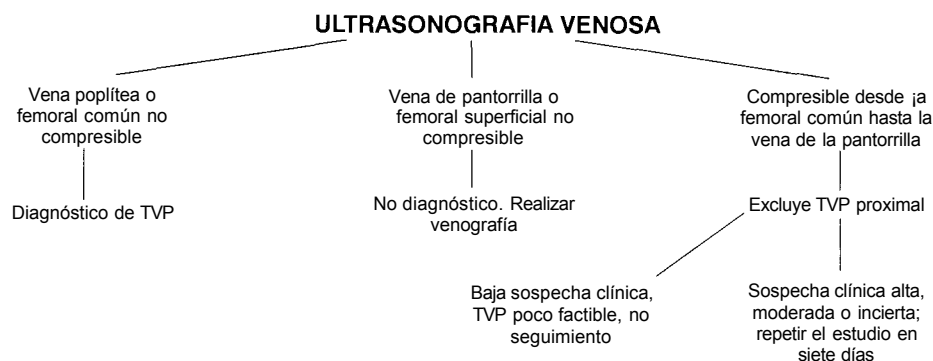


Fig. 77-3. Algoritmo diagnóstico con ultrasonografía venosa.

como índice internacional normalizado (INR); éste debe mantenerse entre 2.0 y 3.0, por lo que es necesario administrar el anticoagulante oral durante un periodo mínimo de tres meses para disminuir el riesgo de recurrencia. Sin embargo, en algunos estudios se informa que la ingestión durante más tiempo reduce las recidivas de 20 a 3 %, pero como es lógico, las complicaciones hemorrágicas son mayores.

En algunos casos se puede utilizar trombectomía para permeabilizar el vaso. Este procedimiento está indicado cuando la viabilidad de la extremidad se encuentra comprometida, y su porcentaje de éxito es de 70%; el riesgo consiste en producir daño endotelial, que aumenta la probabilidad de recurrencia.

El tratamiento trombolítico con medicamentos, como activador de plasminógeno tisular (hístico) o estreptocinasa combinada con anticoagulación, es más eficaz que el anticoagulante solo. La trombólisis debe continuar hasta que se recupere la permeabilidad del vaso; sin embargo, el riesgo de embolia pulmonar, hemorragia o síndrome posflebítico es similar al de la terapéutica anticoagulante oral.

En algunos casos se puede utilizar trombectomía para permeabilizar el vaso. Este procedimiento tiene éxito en 70% de los casos; el riesgo es producir daño endotelial, que aumenta la probabilidad de recurrencia

PROFILAXIS

El objetivo es prevenir la trombosis en sujetos de riesgo, así como evitar sus secuelas. Los pacientes afectados casi nunca tienen síntomas, de manera que la enfermedad se detecta de manera tardía; de los que fallecerán por embolia pulmonar, 75% sobrevive menos de 30 minutos.

La concentración en suero de los elementos que intervienen en la hemostasis (plaquetas, antitrombina, proteínas C y S, y factor de von Willebrand) puede significar un índice predictivo. Los factores de riesgo se dividen en tres grupos: *a*) riesgo mínimo (3%), sujetos menores de 40 años de edad o mujeres embarazadas; *b*) riesgo moderado (35%), sujetos mayores de 40 años de edad con antecedente de infarto del miocardio o insuficiencia cardíaca, y *c*) riesgo alto (75%), sujetos mayores de 40 años de edad con antecedentes de enfermedad vascular cerebral.

Los anticoagulantes orales son eficaces para prevenir la trombosis en pacientes con riesgo alto. La heparina por vía subcutánea en dosis bajas (5 000 UI cada 8 o 12 horas) es útil en sujetos con riesgo moderado, y hay muy bajo porcentaje de efectos hemorrágicos secundarios (2%) y plaquetarios. Si la afección plaquetaria es importante, una alternativa es el uso de heparina de bajo peso molecular. Entre los agentes antiagregantes plaquetarios se encuentran ácido acetilsalicílico (que reduce el riesgo en 30%), dextrán, hirudina y desuridina.

Los anticoagulantes orales son eficaces para prevenir la trombosis en pacientes de alto riesgo. La heparina por vía subcutánea en dosis bajas es útil en sujetos con riesgo moderado, y hay muy bajo porcentaje de efectos secundarios hemorrágicos y plaquetarios

Como la estasis venosa contribuye a la trombosis, se emplea compresión del sistema venoso de miembros inferiores mediante el uso de medias elásticas, o compresión neumática en pacientes con riesgo mínimo. Cuando el enfermo tiene trombosis venosa de repetición con embolia pulmonar secundaria, y los anticoagulantes no actúan de manera adecuada o están contraindicados, se recomienda interrupción parcial del flujo venoso con pinzamiento, sombrillas o filtros, que de manera paradójica pueden generar trombosis *in situ*.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Decous E. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998;338(7):409.
- Enksson A. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular weight heparin to prevent thromboembolic complication after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997;337(19):1329.
- Kearon L. Non-invasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:663.
- Levine E. Comparison of low-molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):677.
- McKean SCW. Preoperative evaluation of patients with peripheral vascular disease. *Cardiol Clin* 1991;9(3):475.
- Shulman L. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336(6):393.
- Wells P, Lensing A. The distribution of deep vein thrombosis in asymptomatic post-operative patients on the implications for screening. *Blood* 1992;80:1.
- Wrinman E, Salzman E. Deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994;331:1630.

78 ■ Insuficiencia venosa crónica

Fernando Laredo Sánchez

DEFINICIÓN

No está bien definido el síndrome de insuficiencia venosa, que incluye síntomas como dolor urente, venas varicosas, edema y lesiones tróficas de la piel en las extremidades inferiores cuyas manifestaciones no son de origen único ni por fuerza tienen un curso evolutivo

No se ha definido por completo el síndrome de insuficiencia venosa, que incluye síntomas como dolor urente, venas varicosas, edema y lesiones tróficas de la piel en las extremidades inferiores. Estas manifestaciones no son de origen único, ni por fuerza tienen un curso evolutivo; puede predominar la afección del sistema venoso superficial, cuya expresión más evidente son las venas varicosas, o ser resultado de tromboflebitis en el sistema profundo que derivó en síndrome posflebítico, cuya manifestación clínica más característica es la ulceración supramaleolar de la piel. En cierto grado es común la sobreposición de anomalías de ambos sistemas.

HISTORIA NATURAL (EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA)

Aspectos anatómicos

El desarrollo embrionario de los sistemas venosos superficial y profundo es diferente. La filogenia del sistema superficial es anterior a la del sistema profundo. En estudios de población se ha descubierto que los pacientes con venas varicosas tienen venas troncales incompletas y más venas perforantes.

El sistema venoso de los miembros inferiores está dividido anatómicamente por la fascia profunda en tres grupos de venas: profundas, superficiales y perforantes (o comunicantes). Las primeras son pares de venas tibiales y peroneas anteriores y posteriores, que terminan en las venas femorales y poplíteas del muslo; se localizan en el compartimento muscular y están fijas a la fascia profunda; drenan 85 a 90% del retorno venoso de las extremidades inferiores. Las venas superficiales incluyen los sistemas venosos de las safenas grande y pequeña, y se encuentran en el compartimento subcutáneo, entre la piel y la fascia profunda. Las venas perforantes comunican ambos sistemas a través de la fascia.

Un aspecto anatómico importante son las válvulas venosas que sólo permiten la circulación de la sangre en dirección cefálica

Otro aspecto anatómico importante son las válvulas venosas, pequeños repliegues de tejido conectivo recubierto por endotelio que sólo permiten la circulación de la sangre en dirección cefálica.

Aspectos fisiológicos

Tanto la acción de bomba del corazón como la gravedad facilitan la circulación centrífuga de la sangre hacia las piernas; por lo contrario, el retorno venoso depende en gran medida de la compresión de las venas profundas en el compartimento muscular de la pierna durante el ejercicio.

La presión generada por la contracción muscular en las piernas y la función de las válvulas venosas permiten el retorno venoso; la disfunción de este mecanismo origina el síndrome de insuficiencia venosa.

FISIOPATOLOGÍA

Cuando el paciente padece tromboflebitis puede sobrevenir disfunción del sistema venoso profundo de las piernas, y al recanalizarse la vena ocurren daños en la estructura de la pared y se pierden las válvulas; esto provoca pérdida de la circulación en un solo

sentido y permite el aumento de la presión venosa, con incremento de presión en las venas perforantes y posterior dilatación de las periféricas.

En cuanto al desarrollo de venas varicosas en el sistema venoso superficial, diversos estudios epidemiológicos con múltiples análisis han vinculado factores hereditarios (quizá relacionados con drenaje inadecuado, decremento del número de venas perforantes o debilidad congénita de paredes y válvulas) con factores adquiridos, como edad, sobrepeso, temperatura ambiental elevada, sedentarismo, enfermedades osteoarticulares y uso de estrógenos en dosis altas.

El incremento de la presión venosa y la consecuente estasis capilar provocan atrapamiento y activación de los leucocitos, que se adhieren al endotelio y lo dañan, ya que producen moléculas de adhesión, interleucinas, proteasas y radicales libres. La destrucción del endotelio y la migración de leucocitos activados (sobre todo macrófagos y linfocitos T) a tejidos adyacentes con niveles elevados de interleucina-1 en el tejido celular subcutáneo origina acumulación de material proteináceo y líquido que produce lesiones de liposclerosis en la piel características de la enfermedad; el depósito de enzimas proteolíticas activadas ocasiona úlceras de insuficiencia venosa y explica la cicatrización retardada de las lesiones.

Aunque el origen de la insuficiencia venosa es macroscópico, los síntomas se producen a nivel de la microcirculación, por lo que el tratamiento debe cubrir ambos aspectos del problema.

La destrucción del endotelio y la migración de leucocitos activados a tejidos adyacentes con niveles elevados de interleucina-1 en el tejido celular subcutáneo origina acumulación de material proteináceo y líquido que produce lesiones de liposclerosis en la piel

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La insuficiencia venosa periférica predomina en zonas urbanas y se acentúa con mayores niveles de desarrollo económico, posiblemente por la relación de este elemento con sobrepeso, sedentarismo y aumento de la supervivencia, factores bien definidos en el desarrollo de esta enfermedad.

Desde el punto de vista epidemiológico se pueden definir tres entidades diferentes de la insuficiencia venosa crónica. La primera es el síndrome de "piernas pesadas" que ocurre en la mitad de la población trabajadora de los países industrializados. Se vincula con venas varicosas, pero en 66% de los casos no se detectan anomalías venosas durante la exploración; ocurre con mayor frecuencia en trabajadores que deben permanecer de pie, y es más común en el sexo femenino.

La segunda entidad es la insuficiencia venosa con varices, que se desarrolla en adultos, sobre todo en mujeres (con riesgo relativo de 1.5 contra 3.5 de los varones), y tiene un factor hereditario con riesgo relativo de "dos" cuando un progenitor padece varices y de "tres" cuando ambos las padecen.

La tercera entidad es el síndrome clínico de insuficiencia del sistema venoso profundo originado por síndrome posflebítico. Por esta causa, 1 % de la población general y 4 a 5% de la mayor de 80 años padece úlceras en la región supramaleolar.

Los datos clínicos varían según la gravedad del padecimiento, pero predominan sensación de dolor (71.4%), edema (60%), sensación de pesantez (47%), contracturas musculares (39%), prurito (30%), dermatitis por estasis (16%), pigmentación (16%), dolor urente (16%), úlcera (8%) y celulitis (6%). Los síntomas no se relacionan con la gravedad de las varices; en ocasiones grados anatómicos que se consideran leves se vinculan con síntomas graves, y en otros casos varices importantes se refieren como asintomáticas.

La insuficiencia venosa con varices que se desarrolla en adultos, sobre todo en mujeres, tiene un factor hereditario con riesgo relativo de "dos" cuando un progenitor padece varices y de "tres" cuando ambos las padecen

Los datos clínicos varían según la gravedad del padecimiento, pero predominan sensación de dolor, edema, sensación de pesantez, contracturas musculares, prurito, dermatitis por estasis, pigmentación, dolor urente, úlcera y celulitis

Las complicaciones más frecuentes son hiperpigmentación en la parte inferior de la pierna, liposclerosis, edema crónico y por último ulceración supramaleolar y celulitis. También es frecuente la tromboflebitis superficial. La embolia pulmonar a partir de venas superficiales es rara o no existe por la tortuosidad de los vasos y su calibre relativamente pequeño.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la insuficiencia venosa es clínico, pero debe cuantificarse y corroborarse en caso de que se considere necesaria la intervención quirúrgica.

Un método no invasivo para determinar el grado de reflujo, tanto en venas superficiales como profundas, es la ultrasonografía Duplex con imágenes de flujo en color obtenidas con Doppler. También se han utilizado el pletismógrafo de aire y la fotopletismografía, pero tienen menor especificidad.

Esos métodos deben emplearse para valorar tratamientos quirúrgicos bajo la supervisión de un angiólogo. Su principal finalidad es determinar la dirección del reflujo, no la presencia de obstrucción del sistema venoso profundo, antes de extirpar las venas superficiales.

TRATAMIENTO

Debe enfocarse a solucionar los dos problemas que presenta la insuficiencia venosa: es decir, el trastorno anatómico mayor y la disfunción de la microcirculación. Atender sólo la alteración macroscópica con frecuencia produce resultados decepcionantes.

Las varices importantes se tratan con safenectomía, que en casos bien seleccionados produce mejoría importante del aspecto y de los síntomas. Una alternativa terapéutica es la esclerosis de las venas superficiales, por lo general con resultados menos satisfactorios que la intervención quirúrgica.

Desde el punto de vista del médico internista, es importante destacar que no todos los casos son quirúrgicos, y que la totalidad de los pacientes requiere tratamiento de por vida para las alteraciones de la microcirculación.

Las medidas terapéuticas son las siguientes:

1. Corregir en lo posible factores desencadenantes, como modificar hábitos de trabajo para no permanecer de pie demasiado tiempo, mejorar la función de bomba de la pierna mediante ejercicio cotidiano y abatir el sobrepeso.
2. Las medias elásticas son útiles para mejorar la función de bomba y la elasticidad de las paredes venosas, pero deben emplearse a diario porque su efecto cesa después de 48 a 72 horas de interrupción. Es necesario indicar al paciente que debe usar las medias durante todo el día, pero si las suspende por alguna razón no debe volver a emplearlas sino hasta el día siguiente; también es importante que sean exactamente de su talla. La compresión más útil y soportable es la mediana.
3. Se ha demostrado que una serie de derivados vegetales del grupo de los flavonoides (entre los que sobresalen la diosmina y el dobesilato de calcio) tiene importante efecto sobre los síntomas, y de manera experimental se ha comprobado que su uso disminuye la salida de líquido al intersticio, mejora la resolución de los depósitos de proteínas y reduce la activación leucocitaria y de proteasas en los tejidos afectados. Se ha considerado que la diversidad de acciones de estos compuestos puede obedecer a una interacción con la endotelina, aunque esto no se ha demostrado. El uso intermitente de estos compuestos durante algunos meses, con suspensión y reinicio de acuerdo con el cuadro clínico (siempre en conjunción con medidas de higiene venosa, como uso de medias elásticas, ejercicio y, cuando se requiera, safenectomía), tiene efecto favorable sobre los síntomas más importantes del síndrome.

Una serie de derivados vegetales del grupo de los flavonoides ha mostrado importante efecto sobre los síntomas, y de manera experimental se ha comprobado que su uso disminuye la salida de líquido al intersticio, mejora la resolución de los depósitos de proteínas y reduce la activación leucocitaria y de proteasas en los tejidos afectados.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bradbury AW, Murie JA, Ruckley CV. Role of the leukocyte in the pathogenesis of vascular disease. *Br J Surg* 1993;80:1503.
- Gandhi RH, Irizarry E, Nackman GB, Halpern VJ, Mulcare RJ, Tilson MD. Analysis of the connective tissue matrix and proteolytic activity of primary varicose veins. *J Vasc Surg* 1993; **18**:814.
- Jean T, Bodinier MC. Mediators of inflammation: effects of daflon 500 mg on their release. *Angiology* 1994;45:554.
- Nehler MR, Moneta GL, Woodard DM, et al. Perimalleolar subcutaneous tissue effects of elastic compression stockings. *J Vasc Surg* 1993;18:783.

79 ■ Insuficiencia arterial de las extremidades

Graciela E. Castro Narro

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad vascular periférica tienen esperanza de vida alrededor de 10 años menor que la población general. El riesgo de muerte es dos veces mayor en pacientes con claudicación intermitente, y más de tres veces cuando coexisten enfermedad coronaria y enfermedad arterial periférica, en comparación con sujetos sin enfermedad arterial.

La aterosclerosis es el factor básico más importante en la enfermedad vascular periférica; su prevalencia se relaciona con factores de riesgo como tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y disminución de lipoproteínas de alta densidad. Se afectan a menudo la aorta abdominal y las arterias carótidas, coronarias, ilíacas y femorales, y de manera ocasional los vasos tibiales. Las extremidades superiores casi nunca sufren alteraciones graves.

La aterosclerosis es la principal causa de enfermedad vascular oclusiva con tendencia a la distribución segmentaria. Ocurre con mayor frecuencia en las bifurcaciones arteriales mayores y en puntos de coagulación arterial. Son más raras (excepto en diabéticos) las afecciones en la arteria femoral profunda, la arteria poplítea media opuesta al punto de flexión de la articulación de la rodilla y la trifurcación poplítea.

La aterosclerosis es el factor fundamental más importante en la enfermedad vascular periférica, y su prevalencia se relaciona con factores de riesgo como tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y disminución de lipoproteínas de alta densidad

HISTORIA CLÍNICA

Es importante una historia clínica completa de cada paciente antes de diagnosticar enfermedad vascular periférica. Muchas de las alteraciones que afectan a los vasos periféricos pueden originarse en enfermedades ajenas a éstos; sin embargo, dichos vasos aparecen como el sitio principal del trastorno (p. ej., la enfermedad oclusiva arterial, que puede resultar de disección silenciosa de la aorta, de embolia proveniente del corazón o de aneurisma proximal de los grandes vasos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma principal de la enfermedad vascular periférica de las extremidades inferiores es el dolor, ya sea persistente o intermitente. Debe diferenciarse entre ambos, ya que el persistente puede resultar de oclusión arterial aguda, ulceración, gangrena o neuropatía isquémica, y también puede ser manifestación de arteritis, flebitis o linfangitis; el intermitente es característico de la claudicación intermitente.

El término claudicación proviene del latín *claudicare*, cojear; la claudicación intermitente es el síntoma de presentación de isquemia crónica en 73% de los casos. El restante 27% padece dolor en reposo, úlceras no cicatrizantes de la piel y gangrena, que en conjunto se denominan "miembro amenazado" y aparecen cuando hay isquemia grave. Sólo 25% de los pacientes con claudicación intermitente evoluciona a isquemia amenazante; la estabilización del cuadro se presenta en 60% y la mejoría sin tratamiento directo en 15%. El agravamiento, si lo hay, ocurre en forma progresiva. En 6% de los pacientes con enfermedad vascular periférica se efectúa amputación dentro de los cinco años posteriores al diagnóstico; este porcentaje aumenta a 11% en fumadores y a 21% en diabéticos.

En ancianos a menudo se observan síntomas atípicos; p. ej., los signos clásicos de claudicación intermitente suelen estar ausentes. Estos pacientes se quejan sobre todo de

El síntoma principal de la enfermedad vascular periférica de las extremidades inferiores es el dolor, ya sea persistente o intermitente

La claudicación intermitente es el síntoma de presentación de la isquemia crónica

El dato clínico más característico de la claudicación es su periodicidad: suele iniciar de manera consistente en un nivel específico de ejercitación, y por lo regular termina dos o tres minutos después de concluido el ejercicio; se repite todos los días con el mismo grado de actividad

No debo confundirse la claudicación intermitente con ciática

Durante el examen físico debe buscarse pérdida de vello en el pie, así como atrofia de las uñas, de la piel y muscular

! siddo de las pulsaciones en las arterias periféricas: 0, es ausencia de pulsaciones; 1, alteración grave de las pulsaciones arteriales; 2, alteración moderada; 3, alteración leve, y ■i, pulsaciones normales

adormecimiento, sensación de frío o cambios de color en las extremidades. La claudicación intermitente es más frecuente en individuos menores de 70 años, pero en los mayores de esa edad es más frecuente la incidencia de gangrena. Por ello es importante identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar gangrena, aun en ausencia de los síntomas clásicos de isquemia, antes de que la alteración sea irreversible.

La claudicación a menudo se describe como un dolor similar al calambre en los músculos de las piernas. El dato clínico más característico de la claudicación es su periodicidad: suele iniciar de manera consistente en un nivel específico de ejercitación, y por lo regular termina dos o tres minutos después de concluido el ejercicio; se repite todos los días en el mismo nivel de actividad. Los pacientes con isquemia de las extremidades inferiores pueden no presentar claudicación si la circulación colateral es adecuada, o si padecen cardiopatía o alguna otra enfermedad que limite su actividad. El dolor en reposo es causado por neuritis isquémica en los dedos o las porciones distales de los pies. La sensación de adormecimiento y el ardor empeoran al elevar la extremidad, y se alivian cuando se coloca en declive. Estos sujetos a menudo cuelgan la extremidad afectada sobre el borde de la cama durante la noche para disminuir la molestias. El dolor en reposo por lo general se observa en oclusiones múltiples, ya sea en las arterias aortoiliacas, femorales superficiales, femoropoplíteas o tibiales.

Es necesario considerar otras causas de dolor en la pierna relacionadas con ejercicio, sobre todo en ancianos con alteraciones musculoesqueléticas concomitantes. Los calambres en la pierna no deben confundirse con calambres musculares no isquémicos, los cuales se presentan durante la noche en estos pacientes de edad avanzada; algunos incluso pueden mostrar disminución de los pulsos u otros datos de enfermedad arterial oclusiva. Los calambres musculares nocturnos no provienen de un problema vascular, sino que tal vez sean resultado de una respuesta neuromuscular exagerada al estiramiento.

Los sujetos con alteraciones proximales (aortoiliacas) casi siempre presentan claudicación de la nalga o el muslo, y numerosos pacientes se quejan incluso de claudicación de la pierna. Por lo general, la claudicación de la nalga o el muslo no produce calambre muscular tan importante como la claudicación de la pierna. La sensación es más bien de dolor contuso aunado a debilidad.

No debe confundirse la claudicación intermitente con pseudoclaudicación neurogénica o ciática, en que el paciente realiza una maniobra de estiramiento mientras da un paso adelante. Esta acción puede causar dolor por irritación de las raíces nerviosas lumbosacras, el cual se irradia a la pierna. Los factores que ayudan a diferenciar ambas condiciones son: a) la cantidad de ejercicio que causa los síntomas es variable; b) el dolor no desaparece en forma tan rápida con el descanso, y c) el dolor varía de intensidad de un día a otro, con frecuencia de acuerdo con cambios climáticos o de la actividad física.

Las úlceras isquémicas se relacionan con dolor en reposo en el antepié distal, con predominio nocturno que mejora al colgar el pie. Dichas úlceras por lo general son dolorosas y presentan bordes irregulares al principio, pero al volverse crónicas parecen marcas de sacabocados. Por lo común se localizan de manera distal, sobre el dorso del pie o los dedos, y de manera ocasional son pretibiales. En la base de la úlcera hay tejido de granulación grisáceo; la piel adyacente puede ser pálida o moteada, con signos de isquemia crónica; su desbridamiento provoca escaso sangrado.

Debe efectuarse examen físico completo a estos pacientes en un ambiente cómodo para evitar vasoconstricción cutánea o de arterias pequeñas. La presión arterial debe medirse en las extremidades superiores e inferiores en forma inmediata y secuencial. Durante el examen debe buscarse pérdida de vello en el pie, atrofia de las uñas o de la piel, y atrofia muscular. Cuando se eleva el pie isquémico más afectado muestra palidez, y al bajarlo rubicundez. En caso de isquemia extrema se encuentran úlceras no cicatrizantes o gangrena.

Es importante determinar el estado de las pulsaciones en las arterias periféricas. Con este fin puede asignarse a cada estadio una puntuación numérica del 0 al 4, en donde 0 indica ausencia de pulsaciones; 1, alteración grave de las pulsaciones arteriales; 2, alteración moderada; 3, alteración leve, y 4, pulsaciones normales. Deben auscultarse sobre todo las arterias mayores; pueden encontrarse soplos en arterias carótidas, subclavias, ilíacas y femorales, así como en la aorta abdominal. Aunque la disminución o ausencia de pulsos periféricos es indicativa de una extremidad con isquemia crónica, también es común en ancianos y tal vez no indique enfermedad. Sin embargo,

los pulsos en la ingle, la fosa poplítea y el tobillo deben sentirse en forma clara. Conforme se pasan las manos a lo largo de la extremidad puede detectarse una clara demarcación en el descenso de la temperatura. También se buscarán signos de cambios sensitivos y parálisis motora.

Para realizar el diagnóstico clínico de isquemia en las extremidades inferiores es importante determinar el índice tobillo-braquial. Se coloca un explorador manual simple de ultrasonido Doppler sobre la arteria dorsal en la parte alta del pie, o en la arteria tibial posterior junto al maleólo medial. Se infla el manguito en el tobillo hasta que la señal desaparezca; al desinflarlo se anota la presión sistólica cuando reaparece la señal. La presión sistólica braquial se mide en forma similar. Por lo común, la presión sistólica en el tobillo excede a la presión sistólica en el brazo. Para calcular el índice tobillo-braquial se divide la presión obtenida en el tobillo entre la presión braquial; el índice normal es mayor de 1.0. Un índice de 0.5 a 0.9 indica claudicación, con probable lesión arterial focal. Un índice menor de 0.5 indica isquemia grave con enfermedad multisegmentaria. El dolor en reposo aparece con un índice de 0.3 a 0.5 y la gangrena cuando es menor de 0.3. Cuando el índice es normal en un paciente con síntomas, las lecturas deben repetirse después del ejercicio (cuadro 79-1).

OCCLUSIÓN ARTERIAL PERIFÉRICA AGUDA

Las oclusiones arteriales periféricas agudas se caracterizan por síntomas que pueden recordarse como las **5P**: dolor (del inglés pain); presentación súbita; palidez; parestesias; ausencia de pulsos, y en ocasiones parálisis. En la mayor parte de los casos, la oclusión arterial aguda resulta de émbolo, trombosis *in situ* o traumatismo.

Las oclusiones arteriales periféricas agudas se recuerdan por las **5 P**: dolor (del inglés pain); presentación súbita; palidez; parestesias; ausencia de pulsos y en ocasiones parálisis

Embolia arterial

El corazón es el sitio de origen de los émbolos en 80 a 90% de los casos. La fibrilación auricular se relaciona con enfermedad tromboembólica periférica en 66 a 75 % de los pacientes. Otras causas cardíacas son infarto del miocardio, prótesis cardíacas, tumores intracardiácos y vegetaciones de endocarditis bacterianas o micóticas.

En 5 a 10% de los pacientes el émbolo es de origen no cardíaco identificable. En la mayor parte de los casos, la formación de trombos ocurre en los grandes vasos proximales. En las extremidades inferiores, los vasos se afectan cinco veces más que en las superiores.

Trombosis arterial aguda

El motivo más común de este padecimiento es la trombosis secundaria a enfermedad oclusiva arteriosclerótica. Los aneurismas arteriales pueden manifestarse a veces como

La causa más común de trombosis arterial aguda es la trombosis secundaria a enfermedad oclusiva arteriosclerótica. Los aneurismas arteriales pueden manifestarse a veces como trombosis agudas

Cuadro 79-1. Estadificación de la arteriosclerosis infrarrenal con estenosis u oclusiones hemodinámicas significativas

Estadio	Presentación	Intervención invasiva, diagnóstica y terapéutica
0	Asintomática	Nunca se justifica
I	Claudicación intermitente > 1 calle Sin cambios físicos	Por lo común se justifica
II	Claudicación grave < 1/2 calle Rubor de declive Temperatura disminuida	Algunas veces se justifica No siempre es necesaria Puede permanecer estable
III	Dolor en reposo Atrofia, cianosis Rubor de declive	Por lo regular está indicada, pero puede permanecer estable por largos periodos sin revascularización
IV	Úlcera isquémica no cicatrizante o gangrena	Por lo común está indicada, pero no en todos los casos

trombosis agudas, y es posible que diversas lesiones arteriales no ateroscleróticas deriven en trombosis agudas; entre ellas, displasia fibromuscular, enfermedad quística de la adventicia, tromboangiítis obliterante, disección arterial y varios tipos de arteritis (como enfermedad de Takayasu y arteritis de células gigantes).

La trombosis arterial aguda puede deberse a diversas causas de hipercoagulabilidad, como la inducida por heparina, la deficiencia de antitrombina III, las anormalidades del sistema fibrinolítico y la agregación plaquetaria anormal. Asimismo, puede ser secundaria a policitemia vera, trombocitosis y disproteinemias.

Por último, la trombosis arterial aguda tiene otras causas, como enfermedades malignas, uso de drogas por vía intravenosa, cardiopatía, septicemia y otros motivos de bajo gasto cardíaco, así como varios medicamentos relacionados con vasoconstricción, como la ergotamina.

ESTUDIOS VASCULARES NO INVASIVOS

Deben realizarse antes que los angiográficos. Las dos modalidades no invasivas para el diagnóstico vascular son ultrasonido y pletismografía.

Ultrasonido Doppler

Puede detectar el cambio de frecuencia que se refleja por una célula sanguínea en movimiento mediante una señal audible o una forma de ondas registrable, o por un analizador de espectro de sonido. Las señales Doppler también pueden mostrarse como mapa de flujo de color, como componente de un sistema de imagen ultrasónica de tiempo real o como examinador Dúplex.

Los instrumentos Doppler manuales simples permiten descubrir una enfermedad arterial periférica mediante la evaluación audible de señales arteriales (multifásicas cuando son normales o monofásicas si son anormales) o por mediciones de las presiones sanguíneas en las extremidades. Las ventajas del ultrasonido Doppler son su sencillez y bajo costo, pero tal vez no detecte el trastorno si es leve; además, es menos preciso que el examinador Dúplex.

La*, ventajas del ultrasonido Doppler son su sencillez y bajo costo, pero tal vez no detecte el trastorno si es leve, y es menos preciso que el examinador Dúplex

Imágenes ultrasonográficas y examinador Dúplex

El examinador modo B de tiempo real, sobre todo con análisis espectral Doppler (examinador Dúplex), o el mapeo con flujo Doppler son los medios más sensibles para detectar, cuantificar y seguir el curso de las lesiones arteriales periféricas. Con el mapeo de flujo de color, el procesamiento de datos Doppler aparece en diferentes colores e intensidades, según la dirección y velocidad del flujo sanguíneo con respecto del transductor. El examinador Dúplex es de gran utilidad para identificar pacientes con lesiones arteriales focales que pueden tratarse mediante dilatación con balón, terapéutica láser o aterectomía.

Pletismografía

Los pletismógrafos detectan y cuantifican la enfermedad vascular de manera indirecta a partir de alteraciones en el perfil de la onda del pulso o la presión arterial (fig. 79-1).

Angiografía

La angiografía debe realizarse antes del tratamiento quirúrgico o la angioplastia, así como en casos de isquemia avanzada o cuando no se ha podido reducir la claudicación de manera satisfactoria con el tratamiento no invasivo. No debe usarse con fines diagnósticos, ya que éste se establece con base en la historia clínica y los medios ultrasonográficos.

la angiografía debe ejecutarse antes del tratamiento quirúrgico o la angioplastia, y en casos de isquemia avanzada o cuando el tratamiento no invasivo no ha podido reducir la claudicación de manera satisfactoria



Fig. 79-1. Algoritmo para diagnóstico invasivo y no invasivo, y para tratamiento de la claudicación. (Adaptado de Bishop Clarkson Memorial Hospital, Omaha, Estados Unidos.)

La arteriografía proporciona datos acerca del tipo, localización y extensión de las lesiones arteriales mediante angiograma aortofemoral, el cual delinea el árbol vascular desde la aorta abdominal hasta los vasos del pie. Tanto la angiografía convencional como la de sustracción digital son procedimientos sencillos que se realizan con anestesia local.

TRATAMIENTO CONSERVADOR

Incluye sobre todo ejercicio supervisado, medicamentos hemorreológicos y suspensión del tabaquismo. Debe informarse al paciente que el índice de amputación en quienes no dejan el hábito de fumar es 10 veces mayor que en quienes sí lo abandonan; además, el tabaquismo disminuye la efectividad a largo plazo del tratamiento invasivo.

Cerca de 70% de los pacientes que siguen un programa de ejercicio pueden mejorar la distancia de marcha en un periodo de seis a 12 meses; el mayor beneficio lo obtienen los sujetos con enfermedad leve a moderada. Un programa modelo incluye caminata dos a cuatro veces al día, justo hasta el punto de claudicación. La banda para caminar y la bicicleta son buenas alternativas.

También es importante controlar el peso, la diabetes, los lípidos sanguíneos y la presión arterial.

La pentoxifilina es el fármaco más estudiado para el tratamiento de la claudicación intermitente. Tiene importantes efectos en el tono vascular, pero en la actualidad se conoce mejor su actividad antihemorreológica. Reduce la viscosidad sanguínea, ya que incrementa la deformabilidad de los eritrocitos y disminuye su agregación (aunque estas acciones no se han confirmado de manera universal). Otras acciones farmacológicas son inhibición de la agregación plaquetaria, reducción de la coagulabilidad sanguínea, mejoría de la actividad fibrinolítica, modificación de la actividad de interleucinas, reducción del factor de necrosis tumoral y disminución de los radicales libres de oxígeno producidos por los leucocitos.

La pentoxifilina prolonga la distancia de marcha en pacientes con claudicación, y es más útil en su tratamiento que cualquier otro fármaco. Sin embargo, aún no está claro si la mejoría de la capacidad de marcha es importante desde el punto de vista clínico. Este medicamento puede utilizarse en enfermos que participen en un programa de ejercicio supervisado y no presenten mejoría sintomática satisfactoria. También puede emplearse cuando el ejercicio no se acepta o sea imposible.

Otros medicamentos, como vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios, no han mostrado utilidad manifiesta en estos pacientes.

El tratamiento conservador incluye ejercicio supervisado; control de peso, de la diabetes mellitus, de los lípidos y de la presión arterial; suspensión del tabaquismo; medicamentos hemorreológicos

La pentoxifilina es el fármaco más estudiado para el tratamiento de la claudicación intermitente; aunque tiene importantes efectos en el tono vascular, en la actualidad se conoce mejor su actividad hemorreológica, pues reduce la viscosidad sanguínea

ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL PERCUTANEA DE ARTERIAS PERIFÉRICAS

La angioplastia con balón es útil en el manejo de la enfermedad vascular periférica, sola o en conjunto con el tratamiento quirúrgico convencional. El equipo vascular, integrado por el médico de cabecera, un radiólogo intervencionista y un cirujano vascular, es el encargado de decidir el manejo con angioplastia o intervención quirúrgica cuando el tratamiento conservador no ha mejorado al paciente o éste se presenta desde el inicio con enfermedad avanzada. Deben considerarse los datos angiográficos, las limitaciones que provoca la enfermedad, la gravedad de los síntomas, la presencia de enfermedades concomitantes y el pronóstico vinculado con cada opción terapéutica.

Las ventajas de la angioplastia son menor costo, menos complicaciones, se puede repetir y, sobre todo, disminuye el riesgo de la anestesia general que se utiliza durante la intervención quirúrgica; es menos dolorosa, requiere menos tiempo de recuperación, no deja cicatrices o adherencias y preserva la vena safena para su uso en puentes coronarios.

La angioplastia puede utilizarse en estenosis u oclusiones de la aorta abdominal y de las arterias iliaca, femoropoplítea e infrapoplítea. Su eficacia es mayor cuando se usa en lesiones de 3 cm o menos de longitud, focales y no calcificadas.

La angioplastia tiene las siguientes ventajas: menor costo, menos complicaciones, se puede repetir y, sobre todo, disminuye el riesgo de la anestesia general que se utiliza durante la intervención quirúrgica. Además, es menos dolorosa, requiere menos tiempo de recuperación, no deja cicatrices o adherencias y preserva la vena safena para su uso en puentes coronarios. Puede realizarse justo después de la angiografía, mientras el paciente está cateterizado. Tiene una mortalidad de 0.1 a 0.2% y morbilidad que requiere manejo quirúrgico de 2.5%, en tanto que la intervención quirúrgica tiene una mortalidad de 1 a 5% y morbilidad de 10 por ciento.

La angioplastia puede utilizarse en estenosis u oclusiones de la aorta abdominal y de las arterias iliaca, femoropoplítea e infrapoplítea. Su eficacia es mayor cuando se usa en lesiones de 3 cm o menos de longitud, focales y no calcificadas. El motivo de falla tardía en el primer año es la reestenosis, que se presenta en 33% de los pacientes. Las causas de reestenosis pueden ser hiperplasia fibrocelular de la íntima; pérdida gradual del efecto de dilatación en la pared vascular libre de enfermedad, adyacente a placas excéntricas estiradas por el balón, y persistencia de factores de riesgo como tabaquismo, diabetes e hiperlipidemia que se vinculan con progresión de la aterosclerosis.

Las complicaciones de la angioplastia pueden ocurrir en el sitio de punción o en el de dilatación; en este último, la complicación grave más común es la oclusión aguda, que se presenta en 1 a 7% de los pacientes. Un trombo oclusivo, la disección de la íntima por la guía o un espasmo local pueden ocasionar cierre súbito en el sitio de la angioplastia. La causa más importante de rotura del vaso es la sobredistensión del balón. Menos de 1% de los pacientes presenta embolización distal importante, pero los microémbolos silenciosos son mucho más frecuentes. En aproximadamente 4% de los casos ocurre hematoma en el sitio de punción.

Debe haber seguimiento de los pacientes tratados con angioplastia transluminal percutánea, y la recuperación debe finalizar con estudios vasculares no invasivos que comprueben mejoría hemodinámica.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La mayoría de los sujetos con enfermedad amenazante isquémica de la extremidad requieren revascularización.

La mayoría de los sujetos con enfermedad isquémica amenazante de la extremidad necesitan revascularización. En la actualidad son pocos los pacientes que no es posible tratar de manera exitosa con este tipo de operación. Si la isquemia se vincula con necrosis externa o infección del pie pueden requerirse múltiples desbridamientos y hospitalización prolongada; no obstante, por fortuna la intervención quirúrgica suele tener éxito. No debe olvidarse que todas las intervenciones en arterias, inclusive las quirúrgicas, tienen riesgos; entre éstos destacan infarto del miocardio, trombosis, hemorragia o infección de la herida.

Valoración preoperatoria del paciente con enfermedad vascular periférica

Al llegar con el internista al que fue referido, el paciente debe contar con una evaluación de riesgo-beneficio completa del cirujano que recomienda la operación. El internista determina el impacto de enfermedades concomitantes en el riesgo quirúrgico y propone un plan diagnóstico y terapéutico.

En sujetos con vasculopatía periférica debe considerarse la posibilidad de aterosclerosis coronaria, ya que ambos trastornos tienen los mismos factores de riesgo y

suelen vincularse. Como la arteriopatía coronaria se relaciona con un número importante de muertes (tanto tempranas como tardías) después de reconstrucción vascular, la vinculación entre ambas es importante en la evaluación preoperatoria.

Es posible que la historia clínica, la exploración física, el electrocardiograma y la prueba de ejercicio no identifiquen al paciente con alto riesgo de enfermedad coronaria. Como estos sujetos no pueden realizar ejercicio a causa de la vasculopatía periférica, tal vez no refieran datos de angina de esfuerzo o sean incapaces de efectuar una prueba de tolerancia máxima de esfuerzo.

Además, la cirugía vascular incrementa el trabajo cardíaco por hipotensión transoperatoria y movimiento de grandes volúmenes de líquidos durante la revascularización aórtica. El pinzamiento de la aorta puede ocasionar reducción abrupta de la perfusión coronaria; las resistencias vasculares periféricas pueden aumentar y el gasto cardíaco disminuir. Es importante vigilar al paciente con catéter de Swan-Ganz para prevenir hipotensión luego del despinzamiento. La nitroglicerina intravenosa puede disminuir el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo al reducir la presión y la tensión del miocardio.

El estudio de ejercicio con talio puede detectar anomalías de perfusión con estenosis coronarias de 50% o mayores cuando el paciente logra alcanzar la frecuencia cardíaca prevista o cuando se dispone de la prueba de ejercicio con talio-dipiridamol; si no es así, puede utilizarse la estándar. En sujetos incapaces de ejercitarse por la claudicación puede efectuarse prueba de ejercicio en el brazo. Los resultados anormales en la prueba de ejercicio con talio que revelen múltiples anomalías de la perfusión o la captación pulmonar en el nivel máximo de ejercicio identifican a los candidatos a cateterización cardíaca preoperatoria. La ventriculografía con radionúclidos puede complementar el estudio con talio. Cuando se identifica arteriopatía coronaria grave corregible debe considerarse la derivación coronaria antes de la cirugía vascular.

En sujetos con vasculopatía periférica se considera la posibilidad de aterosclerosis cardíaca, pues ambos trastornos tienen los mismos factores de riesgo y suelen vincularse. Como la arteriopatía coronaria se relaciona con gran número de muertes después de la reconstrucción vascular, la vinculación entre ambas es importante en la evaluación preoperatoria.

TRATAMIENTO DE LA OCLUSIÓN ARTERIAL PERIFÉRICA AGUDA

En cualquier paciente con circulación comprometida debe administrarse heparina de inmediato. Es importante prevenir la propagación del coágulo; ésta puede ser la diferencia entre revascularización exitosa y amputación.

El tratamiento óptimo de pacientes con embolia arterial es la embolectomía quirúrgica temprana; por lo contrario, en la trombosis arterial aguda es importante identificar la probable causa de oclusión y determinar la necesidad de intervención quirúrgica inmediata. Las trombosis requieren casi siempre reconstrucción arterial con injertos o endarterectomía.

El tratamiento de la oclusión arterial aguda incluye heparina en pacientes con circulación comprometida; embolectomía quirúrgica en sujetos con embolia arterial; trombólisis si se identifica la causa en la trombosis arterial aguda.

Terapéutica trombolítica

El tratamiento trombolítico, en ocasiones combinado con angioplastia transluminal percutánea, es útil en el manejo de la oclusión arterial aguda. Con este fin se han empleado estreptocinasa y urocinasa; la administración intraarterial selectiva de cualquiera de estos dos fármacos puede liberar una mayor concentración en el sitio de trombosis, lo que permite utilizar menor dosis total y reduce los efectos colaterales. El activador tisular del plasminógeno puede mejorar la especificidad de la trombólisis y prevenir complicaciones hemorrágicas. No obstante, por lo general es mucho más fácil tratar los émbolos arteriales con intervención quirúrgica y embolectomía con catéter.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Barnes RW. Non-invasive diagnostic assessment of peripheral vascular disease. *Circulation* 1991;83(supl 1):20.
- Elson JD, Raymond RA. Lower extremity ischemia. Interventions to preserve quality of life. *Postgrad Med* 1994;95(1):96.
- Ernst E. Pentoxifylline for intermittent claudication. A critical review. *Angiology* 1994;45(5):339.

- Mc-Kean SCW. Preoperative evaluation of patients with peripheral vascular disease. *Cardiol Clin* 1991;9(3):475.
- O'Keeffe ST, Persson AV. Use of non-invasive vascular laboratory in diagnosis of venous and arterial disease *Cardiol Clin* 1991;9(3):429.
- O'Keeffe ST, Woods BO, Beckmann CF. Percutaneous transluminal angioplasty of the peripheral arteries. *Cardiol Clin* 1991 ;9(3):515.
- Woods BO. Clinical evaluation of the peripheral vasculature. *Cardiol Clin* 1991 ;9(3);413.

Sección VIII

Enfermedades de los riñones y de las vías urinarias

Directores de área:

José Halabe Cherem

Fernando Laredo Sánchez



80. HEMATURIA <i>Ignacio C. Flores Padilla</i>	90. POLIQUISTOSIS RENAL <i>Enrique Romero-Romero</i> <i>Antonio Jacobo Méndez</i>
81. PROTEINURIA <i>Ma. Eugenia Calván Plata</i>	91. INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS <i>Silvia M.A. Corona López</i> <i>Enrique González Montoya</i>
82. SÍNDROME NEFROTICO <i>Blanca A. Chong Martínez</i>	92. PIELONEFRITIS CRÓNICA <i>Graciela E. Castro Narro</i> <i>José Malagón Rangel</i> <i>Ismael Ayala Hernández</i>
83. HIDRONEFROSIS <i>Ma. Eugenia Calvan Plata</i>	93. PROSTATITIS <i>Arturo Líscher Halpert</i>
84. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA <i>Julián MacGregor Gooch</i>	94. LITIASIS RENAL <i>Gregorio García González</i> <i>H. Ariel Pérez Muñoz</i>
85. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA <i>Julián MacGregor Gooch</i>	95. NEFROPATIA OBSTRUCTIVA <i>Gregorio García González</i> <i>H. Ariel Pérez Muñoz</i>
86. GLOMERULOPATIAS PRIMARIAS <i>H. Ariel Pérez Muñoz</i> <i>Gregorio García González</i>	96. CARCINOMA DE PRÓSTATA <i>Cristóbal L. Díaz Sánchez</i>
87. GLOMERULOPATIAS SECUNDARIAS <i>Adolfo Chávez Negrete</i>	97. CARCINOMA RENAL <i>Cristóbal L. Díaz Sánchez</i>
88. GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA <i>H. Ariel Pérez Muñoz</i> <i>Gabriel Flores Montiel</i>	98. CARCINOMA DE VEJIGA <i>Sergio A. Islas Andrade</i>
89. NEFROTOXICIDAD POR FÁRMACOS <i>Ma. Teresa Than Gómez</i>	

80 ■ Hematuria

Miguel C. Flores Padilla

DEFINICIÓN

La hematuria consiste en la presencia de más de cuatro eritrocitos por campo de alto poder en el sedimento urinario; se puede manifestar por enfermedades de las vías urinarias, desde los riñones hasta la uretra, aunque también puede ser expresión clínica de enfermedades sistémicas.

Según su magnitud, la hematuria se clasifica en macroscópica cuando la orina adquiere un color rojizo u oscuro, o microscópica si sólo se observa mediante microscopio de luz. De acuerdo con el patrón de presentación, puede ser persistente o intermitente.

La hematuria se puede manifestar por enfermedades de vías urinarias, desde los riñones hasta la uretra, aunque también puede ser expresión clínica de enfermedades sistémicas

DIAGNOSTICO

La prueba más utilizada es la de la tira reactiva, que cambia de color como resultado de la oxidación de ortotolidina inducida por el peróxido. Sin embargo, no es específica para la detección de hematuria, ya que puede resultar positiva en pacientes con hemoglobinuria o mioglobinuria, por lo que los resultados positivos deben confirmarse mediante estudio microscópico del sedimento urinario.

Es importante mencionar que algunos alimentos y medicamentos (como fenazopiridina) pueden modificar el color de la orina, pero en este caso, tanto la prueba de la cinta como el examen microscópico suelen ser negativos.

ETIOLOGÍA

Una vez establecido el diagnóstico de hematuria es necesario determinar el sitio y la causa del sangrado. La mayoría de los enfermos con hematuria presentan tanto síntomas como alteraciones en el análisis general de orina o en otras pruebas de laboratorio que revelan el motivo del sangrado. Las causas de hematuria pueden clasificarse en renales y extrarrenales; las primeras a su vez pueden dividirse en glomerulares y no glomerulares (cuadros 80-1, 80-2 y 80-3).

Las causas de hematuria de origen extrarrenal tienen una tasa de ocurrencia de 60%. El cáncer de próstata es el tumor maligno de las vías urinarias más común en varones mayores de 55 años, seguido del tumor de vejiga, menos frecuente en varones jóvenes.

La hematuria es originada por infecciones de las vías urinarias (como cistitis, uretritis y prostatitis) en 5 a 25% de los casos, y se estima que en 20% de los pacientes se debe a litiasis; esta última contiene calcio en 90% de los casos, por lo que puede identificarse mediante placa simple de abdomen. La hipercalcemia y la hiperuricosuria se han relacionado con hematuria, aun sin litiasis urinaria demostrable, quizá por la acción de la cristaturia y las microlitiasis.

El ejercicio puede dar lugar a hematuria microscópica. Uno de los mecanismos es el traumatismo directo con un objeto (p. ej., en el fútbol). Los corredores de larga

Una vez establecido el diagnóstico de hematuria es necesario determinar el sitio y la causa del sangrado; la mayoría de los enfermos con hematuria presentan síntomas y alteraciones que revelan el motivo del sangrado

Cuadro 80-1. Causas extrarrenales de hematuria

Litiasis	Uréter, vejiga o próstata
Neoplasias	Carcinoma de células transicionales (pelvicilla renal, uréter o vejiga) Adenocarcinoma o hiperplasia prostética benigna
Infecciones	Cistitis aguda Prostatitis Uretritis Tuberculosis Esquistosomiasis
Sangrado genital o anal	Vulvovaginitis Cuerpo extraño en vagina Fisura anal
Traumatismo	Contusión o laceración Hematuria inducida por ejercicio
Medicamentos	Ciclofosfamida (cistitis hemorrágica), anticoagulantes

Los datos que sugieren hematuria de origen glomerular son cilindros de eritrocitos, eritrocitos dismórficos, proteinuria de más de 500 mg/día e insuficiencia renal

distancia pueden desarrollar hematuria por traumatismo continuo debido al movimiento ascendente y descendente de la vejiga. En 30% de estos sujetos aparecen eritrocitos dismórficos y cilindros eritrocitarios que sugieren hematuria de origen glomerular. En cualquier caso, el pronóstico de hematuria vinculada al ejercicio es bueno.

La identificación de hematuria de origen glomerular es importante para el pronóstico y también para optimizar la evaluación subsecuente. Los datos que sugieren hematuria de origen glomerular consisten en cilindros de eritrocitos, eritrocitos dismórficos, proteinuria de más de 500 mg/día e insuficiencia renal. La ausencia de estos factores no siempre descarta hematuria de origen glomerular, ya que en ciertos casos la única manifestación de enfermedad glomerular es la hematuria.

EVALUACIÓN

En la mayor parte de los casos, la historia clínica y la exploración física aportan indicios importantes para el diagnóstico. Si hay historia familiar de nefropatía, deben sospecharse enfermedad poliquística renal y nefritis hereditaria. Otros antecedentes relevantes son ejercicio físico intenso (ya que algunos sujetos pueden presentar hematuria transitoria 24 a 48 horas después del mismo), viajes recientes a zonas tropicales (posi-

Cuadro 80-2. Causas renales de hematuria de origen no glomerular

Neoplasias	Familiares
Carcinoma renal	Enfermedad poliquística renal (autosómica dominante)
Tumor de Wilms	Enfermedad quística medular y nefronoptosis familiar juvenil
Quistes benignos	Riñón con médula en esponja
Angiolipoma (esclerosis tuberosa)	
Vasculares	Necrosis papilar
Infarto renal	Abuso de analgésicos
Trombosis de la vena renal	Enfermedad de células falciformes
Hipertensión maligna	Tuberculosis renal
Malformación arteriovenosa	Diabetes mellitus
Síndrome de Loin-Pain	Uropatía obstructiva
Metabólicas	Hidronefrosis
Hipercalciuria idiopática	De cualquier origen
Hiperparatiroidismo	Medicamentos
Hiperoxaluria	Nefritis intersticial inducida por medicamentos
Hiperuricosuria	Traumatismo
Cistinuria	Contusión o laceración renal
	Hematuria inducida por ejercicio

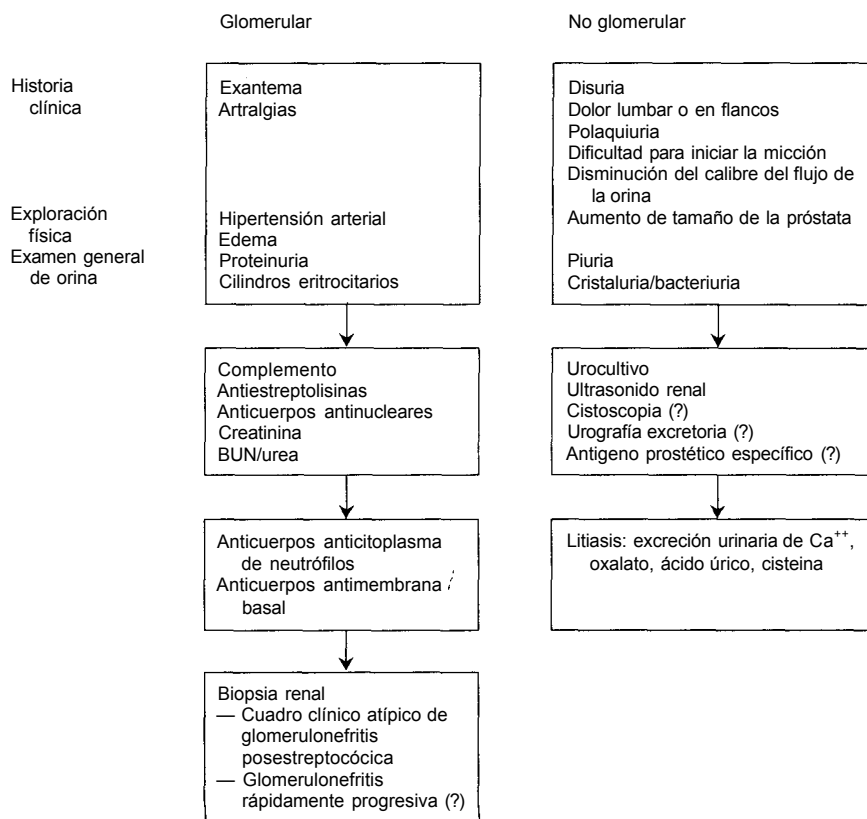
Cuadro 80-3. Causas renales de hematuria de origen glomerular

Glomerulonefritis proliferativa	Crioglobulinemia mixta esencial
Primaria	Glomerulopatías no proliferativas
Nefropatía por IgA	Síndrome nefrótico de cambios mínimos
Glomerulonefritis posinfecciosa	Glomerulosclerosis focal
Glomerulonefritis membranoproliferativa	Nefropatía membranosa
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Enfermedades glomerulares familiares
Glomerulonefritis fibrilar	Síndrome de Alport
Secundaria (relacionada con enfermedades sistémicas)	Enfermedad de membrana basal delgada
Nefritis de la púrpura anafiloide (púrpura de Henoch-Schönlein)	Enfermedad de Fabry
Lupus eritematoso generalizado	Síndrome de uña-rótula
Síndrome de Goodpasture	
Vasculitis sistémicas	
Bacteriemia crónica	

ble infestación por *Schistosoma haematobium*), enfermedades hematológicas hereditarias o adquiridas y uso de medicamentos.

La presencia de hematuria al inicio de la micción sugiere enfermedad uretral y al final de la micción enfermedad vesical, en tanto que la hematuria total suele indicar enfermedad renal, ureteral o sangrado difuso. La dificultad para iniciar la micción y la disminución del calibre del chorro de la orina sugieren obstrucción de la vejiga, ya sea por enfermedad prostática, tumores intravesicales o litiasis vesical. El cólico renal suele señalar litiasis urinaria o necrosis papilar. En sujetos de más de 50 años de edad con dolor lumbar y hematuria debe sospecharse también carcinoma renal.

La presencia de hematuria al inicio de la micción sugiere enfermedad uretral, y enfermedad vesical si ocurre al final de la micción, en tanto que la hematuria total señala enfermedad renal, ureteral o sangrado difuso

**Fig. 80-1.** Diagnóstico de la hematuria asintomática.

La enfermedad glomerular sugiere hematuria microscópica persistente que alterna con episodios de hematuria macroscópica

La hematuria microscópica persistente que alterna con episodios de hematuria macroscópica sugiere enfermedad glomerular. Después de infecciones de las vías respiratorias superiores en pacientes con enfermedades glomerulares ocurren episodios frecuentes de hematuria macroscópica, sobre todo nefropatía por IgA. En niños o jóvenes con hematuria que se acompaña de artralgias y púrpura palpable debe sospecharse nefritis anafilactoide (púrpura de Henoch-Schönlein), sobre todo si se acompaña de dolor abdominal y sangrado del tubo digestivo bajo. Síntomas como fotosensibilidad, lesiones cutáneas, artralgias o artritis, púrpura y fotosensibilidad deben orientar al médico al diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, aunque es necesario realizar diagnóstico diferencial respecto de otras vasculitis sistémicas (cuadro 80-3). La presencia de edema e hipertensión en un sujeto previamente sano sugiere glomerulonefritis aguda.

Es indispensable efectuar exploración física minuciosa del abdomen (sobre todo para buscar tumoraciones o masas renales) y de los genitales externos, así como tacto rectal en varones mayores de 40 años.

MÉTODO DIAGNOSTICO DEL PACIENTE CON HEMATURIA

En el paciente asintomático con hematuria aislada no glomerular se recomienda el ultrasonido renal como estudio inicial de imagen, ya que es de mayor utilidad que la urografía excretoria para descubrir quistes renales, y tan sensible como ésta para localizar pequeñas masas renales. La urografía excretoria tiene mayor sensibilidad para detectar trastornos renales poco comunes, como enfermedad de médula en esponja y necrosis papilar.

Si el ultrasonido renal es normal, el método diagnóstico subsecuente dependerá de la edad del paciente (fig. 80-1). En sujetos menores de 35 años debe cuantificarse la excreción urinaria de calcio y ácido úrico en orina de 24 horas.

La ultrasonografía renal es más útil que la urografía excretoria para detectar quistes renales, y es tan sensible como esta última para descubrir pequeñas masas renales

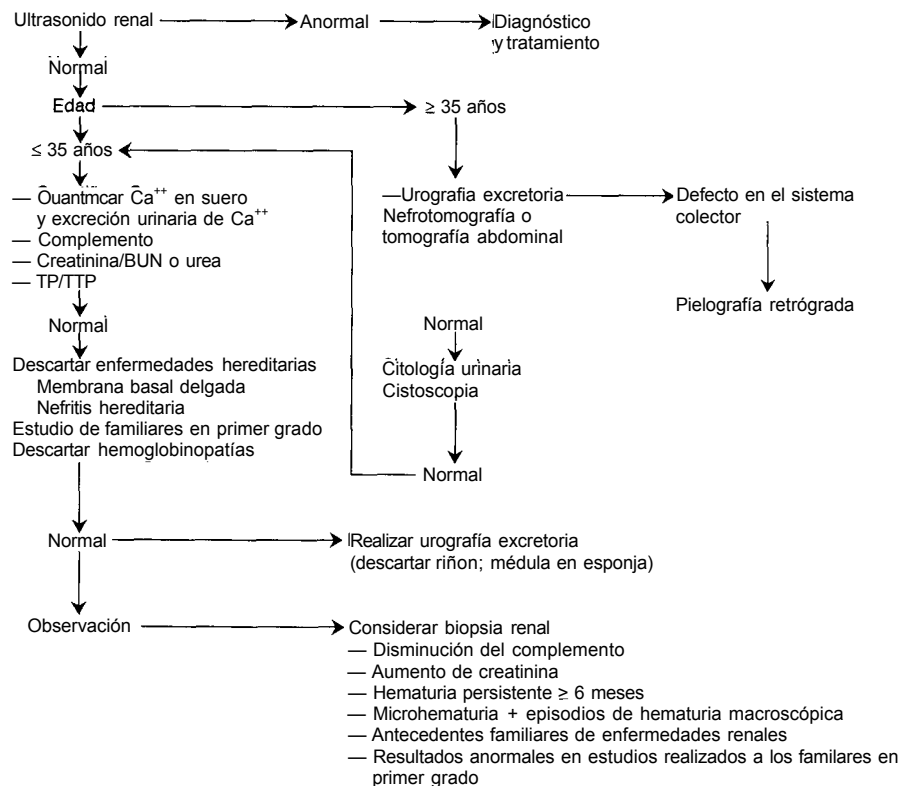


Fig. 80-2. Diagnóstico de la hematuria sintomática.

No está indicada la biopsia renal sistemática en pacientes con hematuria aislada, ya que el pronóstico por lo general es bueno y no se requiere tratamiento médico; no obstante, si se considera necesaria, conviene realizar antes urografía excretoria para descartar riñón con médula en esponja.

Si el sujeto es mayor de 35 años y el ultrasonido renal es normal, deben efectuarse urografía excretoria y tomografía axial computada para descartar tumores renales pequeños y de la vía urinaria. Si los estudios anteriores son normales se sugiere practicar cistoscopia para descartar enfermedad de la vejiga urinaria y patología prostática.

En pacientes con urografía excretoria y cistoscopia negativas conviene realizar citología urinaria, la cual tiene sensibilidad de 80% para diagnosticar tumores del sistema colector.

Las enfermedades metabólicas y glomerulares son raras en sujetos de edad avanzada; sin embargo, deben descartarse (figs. 80-1 y 80-2).

En 10% de los pacientes con hematuria no se encuentra causa específica. El seguimiento revela cáncer urinario en 1 a 3% de los sujetos con hematuria microscópica, y en 18% de los enfermos con hematuria macroscópica. Se recomienda repetir la citología y el análisis general de orina cada seis meses, así como cistoscopia y urografía anuales durante tres años consecutivos.

En 10% de los pacientes con hematuria no se encuentra causa específica, y el seguimiento de estos sujetos revela cáncer urinario en 1 a 3% de los casos con hematuria microscópica, y en 18% de los enfermos con hematuria macroscópica

LECTURAS RECOMENDADAS

- Copley JB, Hasbargen JA. Idiopathic hematuria. Arch Intern Med 1987; 147:434.
- Corwin HL, Silverstein MD. The diagnosis of neoplasia in patients with asymptomatic microscopic hematuria: a decision analysis. J Urol 1988; 139:1002.
- Jones DJ, Langstaff RJ, Holt SD, et al. The value of cystourethroscopy in the investigation of microscopic haematuria in adult males under 40 years: a prospective study of 100 patients. Br J Urol 1988;62:541.
- Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, et al. The significance of adult hematuria: one thousand hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. J Urol 1989; 141:350.
- Murakami S, Igarashi T, Hara S, et al. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: a prospective study of 1,034 patients. J Urol 1990; 144:99.
- Schramek P, Schuster F, Georgopolous M, et al. Value of urinary morphology in assessment of symptomless microhematuria. Lancet 1990;2:1315.
- Schurek HJ. Mechanism of glomerular proteinuria and hematuria. Kidney Int 1994;47(supl):S12.

81 ■ Proteinuria

Ma. Eugenia Galván Plata

DEFINICIÓN

La proteinuria consiste en la excreción urinaria de proteínas en una cantidad mayor de 200 mg/día.

FISIOPATOLOGÍA

A principios del decenio de 1800 ya se consideraba la proteinuria como signo de enfermedad renal, y para establecer su causa fue necesario determinar el tipo y cantidad de proteína excretada en la orina (cuadro 81-1).

En condiciones normales, 60% de las proteínas urinarias procede de las proteínas plasmáticas y 40% de las secreciones renales y urogenitales. En sujetos sanos se filtran proteínas séricas de bajo peso molecular (< 60 000) como cadenas ligeras de inmuno-

Cuadro 81-1. Causas de proteinuria

Proteinuria glomerular	Proteinuria tubular
Proteinuria ortostática	Síndrome de Fanconi
Proteinuria intermitente	Nefrosclerosis
Proteinuria persistente benigna	Nefritis crónica intersticial (pielonefritis crónica, uropatía obstructiva)
Proteinuria glomerular subclínica	mieloma múltiple
	Leucemia mielomonocítica aguda

globulinas, lisozimas, microglobulina beta-2 y pequeñas cantidades de albúmina con peso molecular $>60\,000$. Estas proteínas penetran en el túbulo proximal, donde son resorbidas casi por completo y luego catabolizadas por las células tubulares proximales. El resultado es una excreción diaria de 30 a 150 mg/día de proteínas, de las cuales alrededor de 30 mg son de albúmina. La mucoproteína de Tamm-Horsfall (la proteína urinaria más abundante) se produce en las células de la rama ascendente del asa de Henle y se excreta a razón de 50 a 75 mg/día.

La cantidad de proteínas excretadas en la orina depende de la filtración glomerular y la resorción de proteínas en los túbulos proximales. Las propiedades de las proteínas plasmáticas, como peso molecular, forma y carga eléctrica, integridad de la pared capilar glomerular, carga electrostática de la pared capilar y factores hemodinámicos, determinan la filtración glomerular.

En diversos procesos renales se puede observar proteinuria glomerular, sobre todo glomerulonefritis y síndrome nefrótico, cuya característica frecuente es la presencia de albúmina, aunque también aumenta la excreción de globulinas.

Cuando se altera la resorción en el túbulo proximal se observa proteinuria tubular, como en el síndrome de Fanconi, en procesos tubulointersticiales (como la pielonefritis crónica) o cuando la producción y la posterior filtración de proteínas de bajo peso molecular aumentan hasta cifras que superan la capacidad de resorción tubular. Esto último ocurre en la leucemia mielomonocítica aguda con lisozimuria o en el mieloma múltiple, ya que en la orina se excretan numerosas cadenas ligeras de inmunoglobulinas.

Los trastornos mencionados causan insuficiencia renal por diversos mecanismos, como obstrucción tubular (nefropatía por cilindros) y depósito de cadenas ligeras.

En la orina se pierden otras proteínas por alteraciones glomerulares y tubulares, lo que origina diversos trastornos metabólicos. Entre dichas proteínas se encuentran globulina transportadora de T_4 , proteína transportadora de colecalciferol, transferrina y proteínas transportadoras de metales. En casos de síndrome nefrótico grave hay pérdidas urinarias de antitrombina III, y proteínas S y C; algunos pacientes experimentan déficit intenso de IgG, con los defectos inmunitarios consecuentes.

La proteinuria ortostática es de origen glomerular y ocurre cuando el paciente asume la postura erecta; es causa frecuente de proteinuria en niños mayores de seis años de edad y desaparece en el segundo decenio de vida. Sin embargo, puede ser un componente de enfermedad renal o presentarse en etapas tempranas de enfermedad renal grave; por ello no debe considerarse benigna sino después de algunos años de vigilancia.

Las alteraciones que afectan al glomérulo y que ocasionan proteinuria persistente incluyen hipertensión arterial, síndrome nefrótico idiopático, nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca congestiva, ejercicio excesivo, glomerulonefritis membranosa, amiloidosis y otras más. La incidencia de proteinuria asintomática en pacientes con hipertensión arterial esencial es de 3 a 18%, y la excreción urinaria de albúmina ha servido como indicador importante de nefropatía diabética.

Los trastornos tubulares que producen proteinuria persistente incluyen anomalías congénitas, pielonefritis crónica, nefritis intersticial, síndrome de Fanconi, y otros más.

DIAGNOSTICO

El interrogatorio y la exploración física proporcionan información valiosa e incluso pueden sugerir algunas causas. Sin embargo, primero deben considerarse las causas

Hipertensión arterial, síndrome nefrótico idiopático, nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca congestiva, ejercicio excesivo, glomerulonefritis membranosa y amiloidosis afectan al glomérulo y ocasionan proteinuria persistente

comunes de proteinuria, a menos que haya signos de glomerulonefritis o antecedentes familiares de enfermedad renal. Otro aspecto importante consiste en determinar si la proteinuria es transitoria, ortostática o persistente.

Proteinuria transitoria

Las causas comunes incluyen fiebre, ejercicio excesivo, neumonía, crisis convulsivas, gastroenteritis e insuficiencia cardíaca congestiva. El padecimiento por lo general se resuelve en 10 a 14 días con tratamiento del trastorno primario. La función renal y el sedimento urinario son normales.

Proteinuria ortostática

La historia clínica es normal, igual que la función renal y el sedimento urinario, y la excreción de proteínas es menor de 1 g/día. Se observa proteinuria sólo cuando el paciente adopta la posición erecta, pero su función renal debe revisarse cada tres a seis meses.

Proteinuria persistente

La hipertensión arterial esencial de larga evolución puede provocar proteinuria, por lo general menor de 1 g/día. La función renal está alterada, pero el sedimento urinario es normal.

Anomalías de vías urinarias

Es posible que los antecedentes familiares sean positivos; el examen físico puede revelar talla corta y riñones o vejiga palpables; la función renal por lo regular es anormal. La proteinuria de 24 h es menor de 1 g. Puede notarse hematuria en pacientes con enfermedad poliquística y las infecciones urinarias repetitivas pueden originar pielonefritis crónica.

Síndrome nefrótico

Hay numerosas alteraciones que causan proteinuria en límite nefrótico (mayor de 3.5 g/día). Los pacientes muestran edema, hipoalbuminemia, proteinuria e hiperlipidemia. Debe realizarse diagnóstico diferencial con nefropatía diabética, lupus eritematoso generalizado, mieloma múltiple, neoplasias, tóxicos y otros trastornos.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Se solicitarán exámenes de laboratorio de acuerdo con los datos aportados por la historia clínica y las características de la proteinuria (persistente, ortostática o transitoria). Se sugiere el siguiente orden:

- Examen general de orina; urocultivo.
- Urinálisis con el paciente en posición de pie y en decúbito.
- Cuantificación de proteínas en orina de 24 h.
- Biometría hemática completa, electrolitos séricos, urea y creatinina séricas.
- Albúmina sérica, proteínas totales, colesterol.
- Patrón inmunitario: complemento sérico (C3 y C4), anticuerpos antinucleares, anti-DNA.
- Serología para determinar virus de hepatitis, sífilis, VIH.
- Inmunoelectroforesis de proteínas séricas y urinarias.

Los exámenes de laboratorio dependen de los datos aportados por la historia clínica y las características de la proteinuria (persistente, ortostática o transitoria)

- Derivados de proteínas purificados, cultivo de bacilos acidorresistentes al alcohol.
- Ultrasonido renal, urografía excretoria, cistouretrografía.
- Biopsia renal.

Los métodos actuales para determinación de proteinuria son muy variables. La medición con tiras reactivas detecta sobre todo albúmina, pero proporciona resultados falsos positivos cuando el pH es superior a 7.0 y la orina está muy concentrada o contaminada con sangre. Las pruebas para determinar con exactitud la concentración urinaria de proteínas totales dependen de la precipitación con ácido sulfosalicílico o tricloroacético. En la actualidad hay tiras reactivas para medir microalbuminuria (30 a 200 mg/L), un marcador precoz de enfermedad glomerular.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Agarwal A, Nath KA. Effect of proteinuria on renal interstitium: effect of products of nitrogen metabolism. *Am J Nephrol* 1993;13(5):376.
- Chavers BM, Vernier RL. Proteinuria and enzymuria. *Semin Nephrol* 1986;6:371.
- Hutchison FN. Hormonal modulation of proteinuria in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993; 13(5): 337.
- Strigel J, Michael AF, Chavers BM. Asymptomatic proteinuria: benign disorder or harbinger of disease? *Postgrad Med* 1988;83:287.

82 ■ Síndrome nefrótico

Blanca A. Chong Martínez

DEFINICIÓN

Se diagnostica síndrome nefrótico si el paciente muestra proteinuria masiva y albúmina sérica menor de 2.5 g/100 ml (con edema o sin éste), hiperlipidemia o cualquier otra alteración bioquímica.

El síndrome nefrótico es una entidad clínica caracterizada por incremento de la permeabilidad glomerular que se manifiesta como proteinuria masiva y lipiduria. La velocidad de excreción proteínica excede por lo general de 3.5 g/día/1.73 m² de superficie corporal en ausencia de alteraciones de la tasa de filtración glomerular. Se diagnostica síndrome nefrótico cuando el paciente cursa con proteinuria masiva y albúmina sérica menor de 2.5 g/100 ml, tenga o no tenga edema, hiperlipidemia o cualquier otra alteración bioquímica.

Hay diversas glomerulopatías secundarias a otra entidad subyacente que incluyen trastornos infecciosos o inmunitarios, daño por sustancias tóxicas, alteraciones metabólicas, defectos bioquímicos y patologías vasculares que pueden generar proteinuria en límites nefróticos, las cuales cursan con edema importante, hiperlipidemia e hipoalbuminemia. También hay enfermedades glomerulares primarias que pueden ocasionar este síndrome, como enfermedad por cambios mínimos y glomerulonefritis (mesangial proliferativa, focal y segmentaria, membranosa y membranoproliferativa), entre otras.

La incidencia de los diversos tipos de síndrome nefrótico varía con la edad; el más frecuente en preescolares se vincula con nefrosis lipoidea; en adolescentes, el relacionado con glomerulonefritis membranoproliferativa y el secundario a lupus eritematoso generalizado, y en adultos el secundario a nefropatía diabética.

El síndrome nefrótico en preescolares se vincula a nefrosis lipoidea; en adolescentes, a glomerulonefritis membranoproliferativa y a lupus eritematoso generalizado secundario, y en adultos a nefropatía diabética.

FISIOPATOLOGIA Y MANIFESTACIONES CLINICAS

Desde el punto de vista fisiopatológico, hay defectos en la barrera de la pared capilar glomerular que obedecen al tamaño o la carga de la partícula proteínica. La variación de la tasa de excreción proteínica es muy amplia, pues depende de la tasa de filtración

glomerular, la concentración de albúmina plasmática y la ingestión de proteínas en la dieta. La proteinuria sostenida de gran magnitud se acompaña con frecuencia de hipoalbuminemia, aunque no de manera invariable. La pérdida urinaria excesiva, el incremento del catabolismo renal y la inadecuada síntesis hepática de albúmina contribuyen a la hipoalbuminemia.

La albúmina es una partícula primordial que contribuye a la presión oncótica plasmática; si se reduce su concentración en plasma disminuye dicha presión, lo que altera las fuerzas de Starling a través de los capilares periféricos. El líquido intravascular migra al tejido intersticial y provoca edema, por lo general periférico, suave, depresible, que se acumula en áreas de baja presión intersticial, como la región periorbitaria. Puede acumularse líquido en las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica. La reducción del volumen intravascular activa algunos mecanismos que conservan sodio, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la secreción de vasopresina, la estimulación del sistema nervioso simpático y la alteración de la secreción o respuesta renal al péptido natriurético auricular.

Por otra parte, algunos autores afirman que la nefropatía proteinúrica incrementa la resorción del sodio filtrado, sobre todo en la nefrona distal, lo cual, aunado a disminución de la tasa de filtración glomerular secundaria al daño glomerular, contribuye a la retención de sodio y perpetúa el edema.

El síntoma predominante es el edema, que inicialmente es palpebral matutino y después tiende a generalizarse, según el grado de hipoalbuminemia y la ingestión de sodio, por lo que en algunos casos llega hasta anasarca.

La disminución de la presión oncótica plasmática estimula la síntesis hepática de lipoproteínas y produce hiperlipidemia, la cual acompaña al síndrome nefrótico. Por razones aún no esclarecidas, algunos pacientes con síndrome nefrótico grave (lupus eritematoso generalizado y amiloidosis) no desarrollan estas alteraciones de los lípidos.

En la mayor parte de los casos se observa incremento de colesterol total, fosfolípidos y triglicéridos. Las cifras de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL) están elevadas, en tanto que las de alta densidad (HDL) pueden ser normales, altas o bajas; las HDL-2 se encuentran disminuidas con mayor frecuencia que las HDL-3, ya que se pierden en la orina. Esta variación de las lipoproteínas de alta densidad depende de la gravedad de la proteinuria y de la naturaleza de la lesión glomerular.

Los valores de colesterol y triglicéridos son inversamente proporcionales a los de albúmina sérica, presión oncótica y viscosidad plasmática. Los triglicéridos y las VLDL se elevan sólo cuando la albúmina sérica es menor de 1 a 2 g/100 mililitros.

En 60% de los pacientes el patrón electroforético es de tipo Ha o IIb, en 30% de tipo V y en 10% de tipo III o IV.

Otros autores apoyan la hipótesis de que la pérdida renal de albúmina, más que el incremento de la síntesis hepática, ocasiona alteraciones en el metabolismo de los lípidos.

La lipiduria se manifiesta sobre todo por la presencia de cuerpos lipoides doblemente refractarios en la orina, los cuales contienen ésteres de colesterol y cuerpos grasos ovales.

Además de la albúmina hay otras proteínas que se pierden en la orina y que revisten cierta importancia en el síndrome nefrótico, ya que contribuyen a la génesis de algunas de sus manifestaciones. En determinados pacientes se observa deficiencia de IgG por pérdidas urinarias y estado hipercatabólico, en tanto que las demás inmunoglobulinas por lo general son normales o están elevadas. Ciertos componentes del complemento de bajo peso molecular, como C1q, C2, C8 y C9, también están disminuidos en la sangre, y hay otras pérdidas proteínicas que influyen en la función de algunas hormonas y metales, como:

- Deficiencia de zinc, que contribuye a la aparición de disgusia, cicatrización retardada, impotencia y alteraciones de la inmunidad celular.
- Disminución de la transferrina sérica, que origina anemia microcítica hipocrómica resistente al tratamiento con hierro.
- Disminución de T_3 y T_4 con incremento de la captación de T_3 por resinas, causada por deficiencia de la globulina fijadora de T_4 .

La reducción del volumen intravascular activa algunos mecanismos que conservan sodio, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la secreción de vasopresina, la estimulación del sistema nervioso simpático y la alteración de la secreción o respuesta renal al péptido natriurético auricular.

El síntoma predominante es el edema, que inicialmente es palpebral matutino y después tiende a generalizarse, según el grado de hipoalbuminemia y la ingestión de sodio.

Los valores de colesterol y triglicéridos son inversamente proporcionales a los de albúmina sérica, presión oncótica y viscosidad plasmática.

Las pérdidas proteínicas que influyen en la función de algunas hormonas y metales consisten en deficiencia de zinc, disminución de la transferrina sérica, disminución de T_3 y T_4 , pérdida de aciltransferasa de lecitina y colesterol; deficiencia de vitamina D, pérdida urinaria de antitrombina III.

- Pérdida de aciltransferasa de lecitina y colesterol, lo que ocasiona las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas típicas de este síndrome.
- Deficiencia de vitamina D como resultado de pérdida de globulina fijadora de colecalciferol, lo que ocasiona hiperparatiroidismo secundario, osteomalacia y osteítis fibrosa.
- Pérdida urinaria de antitrombina III, lo que genera alteraciones de la coagulación.

DIAGNOSTICO

El método diagnóstico del síndrome nefrótico incluye determinación de albúmina en orina de 24 horas, la cual debe exceder 3.5 g para indicar proteinuria en límite nefrótico

Se deben investigar antecedentes heredofamiliares y de ingestión de medicamentos, así como la participación de algunos alérgenos, enfermedades multisistémicas y enfermedades metabólicas concomitantes que orienten el diagnóstico etiológico

El método diagnóstico del síndrome nefrótico incluye determinación de albúmina en orina de 24 horas. Si esto no fuera posible, bastaría medir en una muestra de orina cualquiera la concentración proporcional de proteína y creatinina, que debe exceder 3.5 g para indicar proteinuria en límite nefrótico. Por lo general deben relacionarse hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edema para iniciar el estudio etiológico de daño glomerular. Cuando hay hipoalbuminemia grave puede aparecer alcalosis metabólica persistente con brecha amónica menor de 3.0 meq/litro.

Deben considerarse los antecedentes de ingestión de medicamentos que pudieran ocasionar este síndrome, como captopril, analgésicos no esteroideos, sales de oro, clorpropamida, rifampicina, tolbutamida, warfarina, clonidina e interferón, entre otros, así como la participación de algunos alérgenos del tipo de las vacunas, venenos de serpientes, polen, etc. También es importante conocer las enfermedades fundamentales que pudieran afectar al glomérulo y causar proteinuria masiva, como los trastornos multisistémicos (lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoidea, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Goodpasture, púrpura de Henoch-Schönlein, poliarteritis nudosa, crioglobulinemia mixta y toxemia).

Asimismo, se requiere investigar antecedentes heredofamiliares y enfermedades metabólicas concomitantes que orienten el diagnóstico etiológico, como diabetes mellitus (trastorno de gran prevalencia en la población mundial que constituye el principal motivo de consulta en los servicios de medicina interna), hipotiroidismo, enfermedad de Graves, amiloidosis, mieloma múltiple, síndrome nefrótico familiar, deficiencia de antitripsina alfa-1, enfermedad de Alport, enfermedad de células falciformes, síndrome de uña-rótula, etcétera.

Se deben realizar exámenes de laboratorio y gabinete complementarios que permitan diagnosticar la causa del síndrome nefrótico secundario o predecir el tipo histopatológico.

Por último, si con los estudios anteriores no se logra establecer el diagnóstico etiológico del daño glomerular, se hará biopsia renal para instalar un tratamiento específico.

COMPLICACIONES

Hipovolemia e insuficiencia renal aguda

Entre las complicaciones se incluyen hipovolemia e insuficiencia renal aguda, desnutrición, mayor susceptibilidad a infecciones, alteraciones tubulares, síndrome de hiperviscosidad y eventos trombóticos

Cuando la proteinuria es masiva y la hipoalbuminemia grave, el volumen plasmático circulante disminuye en forma considerable, lo que ocasiona gasto bajo e hipotensión ortostática. Esta alteración puede provocar descenso de la tasa de filtración glomerular, además de oclusión de los túbulos de la nefrona distal por cilindros o por compresión extratubular del edema intersticial.

Desnutrición

La proteinuria persistente provoca equilibrio nitrogenado negativo y desnutrición caloricoproteínica. Antes se creía que la excreción urinaria proteínica variaba de acuerdo con la ingestión de proteínas, pero se ha observado que los valores de albúmina plasmática permanecen estables, independientemente de las proteínas de la dieta.

Mayor susceptibilidad a infecciones

La mayor predisposición para contraer infecciones por bacterias encapsuladas, como estreptococos, *Haemophilus* y *Klebsiella*, se debe a inmunodeficiencia adquirida de IgG y deficiencia del factor B, lo cual da lugar a alteraciones de la opsonización; además, la desnutrición por sí sola contribuye a inmunodepresión. Hay otras alteraciones inmuno-lógicas, como inversión de la relación CD4/CD8, producción linfocitaria de factores capaces de alterar la permeabilidad vascular y producción del factor de supresión de la respuesta inmunitaria, las cuales se han encontrado en la orina de sujetos con síndrome nefrotico, aunque al parecer no incrementan el riesgo de infecciones oportunistas o neoplasias.

Alteraciones tubulares

La disfunción tubular proximal ocasiona glucosuria, hiperfosfaturia y aminoaciduria, así como alteración de la excreción de agua por secreción persistente de hormona anti-diurética, lo cual da lugar a hiponatremia.

Síndrome de hiperviscosidad y eventos trombóticos

Son las complicaciones más graves del síndrome nefrotico y las más frecuentes, ya que su incidencia puede ser hasta de 35 %. El riesgo de trombosis de la vena renal (la complicación más común), tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda, entre otras alteraciones, es mayor en la glomerulonefritis membranosa.

El síndrome nefrotico suele ser asintomático en muchos casos, pero también puede ocasionar dolor en el flanco, hematuria microscópica y deterioro inexplicable de la función renal. El ultrasonido abdominal, la venografía con Doppler y la resonancia magnética nuclear resultan útiles para confirmar el diagnóstico, aunque su sensibilidad y especificidad son variables y en ocasiones se desconocen.

El estado de hipercoagulable se debe a deficiencia de antitrombina III, fibrinólisis disminuida, aumento de la agregación plaquetaria y eritrocitaria, e incremento de factores procoagulantes, como fibrinógeno y factor VIII, además de disminución de la actividad funcional de las proteínas C y S.

La viscosidad plasmática puede estar aumentada por efectos combinados de hipercolesterolemia, hiperfibrinogolemia y alteraciones de la coagulación.

Las complicaciones más graves del síndrome nefrotico consisten en síndrome de hiperviscosidad y eventos trombóticos, ya que su incidencia puede ser hasta de 35%

TRATAMIENTO

Debe enfocarse a los diferentes signos y síntomas, así como a las complicaciones del síndrome nefrotico; es decir, proteinuria y edema.

Proteinuria

La proteinuria grave relacionada con dieta rica en proteínas puede prevenirse mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Algunos autores sostienen que estos fármacos y los antiinflamatorios no esteroideos reducen la proteinuria en 40 a 60% de los pacientes, sobre todo en quienes tienen depleción.

En sujetos con función renal normal, el tratamiento dietético incluye consumo de proteínas de alto valor biológico cercano a 1 g/kg/día e ingestión calórica de 35 kcal/kg/día.

En pacientes con síndrome nefrotico e insuficiencia renal progresiva se debe restringir la ingestión proteínica a 0.65 g/kg/día. Por lo general, el uso de albúmina hiperoncótica intravenosa o plasma es poco satisfactorio, ya que se pierde con rapidez por la orina y su costo es muy elevado.

La proteinuria grave relacionada con dieta rica en proteínas puede prevenirse mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Edema

Se debe disminuir la ingestión de sodio a 50 meq/día, no tanto para resolver el edema sino para evitar su formación. El reposo en cama evita la activación del sistema renina-

Los diuréticos son la piedra angular del tratamiento del edema, sobre todo los de asa, como furosemida

angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático que acompaña a la posición erecta, y facilita el paso del líquido desde el espacio intersticial hasta el intravascular. En 50% de los casos es útil la expansión del volumen plasmático con albúmina hiperoncótica, pero debe usarse sólo con diuréticos en pacientes con edema notable y resistente a otros tratamientos.

Los diuréticos son la piedra angular del tratamiento del edema, sobre todo los de asa, como furosemida, bumetanida y ácido etacrínico. Pueden usarse ahorradores de potasio, con precaución de no producir hipopotasemia en sujetos con tasa de filtración glomerular disminuida.

De acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos del edema, la terapéutica más adecuada para este síndrome es la combinación de furosemida intravenosa y albúmina hiperoncótica; en caso de edema refractario masivo, una alternativa es la ultrafiltración. Se recomienda administrar suplementos orales de vitamina D, zinc, cobre y hierro.

El tratamiento de la hiperlipidemia en estos pacientes es controvertido, ya que se han probado sin mucho éxito fibratos, inhibidores de la hidroximetilglutamil coenzima A y probucol; por lo contrario, estos fármacos incrementan los efectos secundarios. Además, no se ha comprobado que la terapéutica prevenga la aparición de aterosclerosis en estos casos.

MEDIDAS PROFILÁCTICAS

Debido a la predisposición de estos pacientes a infecciones bacterianas, se aconseja establecer tratamiento profiláctico con antibióticos, vacuna antineumocócica y globulina hiperinmunitaria intravenosa en sujetos de muy alto riesgo, como niños y ancianos.

La terapéutica con cumarínicos tal vez sea una alternativa para prevenir y tratar eventos trombóticos, aunque se prefieren las heparinas de bajo peso molecular. La trombectomía y la terapéutica fibrinolítica no ofrecen ventajas sobre la anticoagulación, que está indicada con fines profilácticos en la nefropatía membranosa en tanto persista la proteinuria.

PRONOSTICO

Depende del tipo de lesión glomerular, la proteinuria y la presencia de complicaciones, factores que repercuten en la tasa de filtración glomerular.

LECTURAS RECOMENDADAS

Bernard DB. Nephrology forum: extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1988;33:1184.

Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 1994;45:266.

Rabelink E. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994;46:287.

83 ■ Hidronefrosis

Ma. Eugenia Calvan Plata

DEFINICIÓN

Hidronefrosis, uropatía obstructiva y nefropatía obstructiva son términos usados para describir la enfermedad obstructiva de vías urinarias.

Hidronefrosis es la dilatación del sistema renal y pielocaliceal, unilateral o bilateral, secundaria a obstrucción del flujo urinario. Su incidencia mundial es de 3 a 4 %; sin embargo, aumenta en centros hospitalarios pediátricos y ginecoobstétricos.

CAUSAS

La obstrucción del flujo urinario puede ocurrir en cualquier parte de las vías urinarias. En niños son más frecuentes las anomalías congénitas (como válvulas uretrales, ureteroceles y estenosis de uretra o meato, o de la unión pieloureteral); en adultos, las alteraciones adquiridas, y en jóvenes, los cálculos obstructivos. Conforme aumenta la edad, además de litiasis suelen observarse hipertrofia o carcinoma prostático, tumores retroperitoneales o pélvicos (linfomas, carcinomas invasores locales de vejiga, colon, cuello uterino u ovario), carcinomas metastásicos (sobre todo de mama), traumatismos, neuropatía diabética y enfermedad de la médula espinal (cuadro 83-1).

FISIOPATOLOGIA

La obstrucción de las vías urinarias ocasiona alteraciones de la función renal que dependen del grado y duración de la obstrucción, y de que esté afectado uno o ambos riñones. Inicia con aumento de la presión hidrostática en la zona del sistema colector en situación proximal al sitio de la obstrucción, con la consiguiente dilatación de uréter proximal (hidroureter), pelvis, cálices y túbulos renales (hidronefrosis). Esto produce incremento de la presión tubular proximal, seguido de disminución del gradiente de presión y caída secundaria de la tasa de filtración glomerular. Si la obstrucción es completa, la presión intratubular aumenta hasta que cesa la filtración; en caso de obstrucción parcial, el incremento de la presión intratubular es insuficiente para detener por completo la filtración.

Las alteraciones hemodinámicas de la fase aguda son ocasionadas por obstrucción urinaria completa; es decir, aumento del flujo sanguíneo de la médula renal e incremento de la vasodilatación renal por efecto de prostaglandinas, lo que significa presiones ureterales y tubulares proximales elevadas con incremento de la resorción de sodio, urea y agua. Desde el punto de vista clínico, la obstrucción completa se manifiesta como dolor secundario a distensión de la cápsula renal, azoemia y oliguria.

En caso de persistir la obstrucción (crónica) disminuye el flujo sanguíneo renal y cesa la filtración glomerular por efecto vasoconstrictor de las prostaglandinas y mayor producción de renina y angiotensina. En los túbulos se reduce la osmolaridad medular, se pierde la capacidad de concentración y acidificación urinarias, y ocurre daño estructural. También hay atrofia del parénquima renal y las funciones de transporte de sodio, potasio e hidrógeno son bajas, lo que clínicamente significa azoemia, hipertensión arterial, natriuresis, hiperpotasemia y acidosis hiperclorémica.

El descenso de la resorción de agua y sodio denota que el volumen de diuresis es normal, o incluso que está aumentado en pacientes con obstrucción parcial crónica. Pese a la reducción de la tasa de filtración glomerular, no hay anuria ni oliguria, a menos que la obstrucción sea completa o que una forma parcial prolongada produzca insuficiencia renal terminal.

La afección de uno o ambos riñones, así como el grado y duración de la obstrucción, son la causa de obstrucción de las vías urinarias

En caso de obstrucción crónica, el flujo sanguíneo renal disminuye y cesa la filtración glomerular por el efecto vasoconstrictor de las prostaglandinas y la mayor producción de renina y angiotensina

Cuadro 83-1. Causas de obstrucción de vías urinarias

CONGÉNITAS		
Anomalías anatómicas de vías urinarias		
ADQUIRIDAS		
Litiasis	Causas gastrointestinales	Complicaciones quirúrgicas
Neoplasias	Causas granulomatosas	Fármacos
Fibrosis retroperitoneal	Enfermedades del sistema nervioso central	Agentes biológicos
Causas hematológicas	Causas ginecoobstétricas	Otras

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos producidos por la obstrucción de vías urinarias dependen de la localización, su causa y la rapidez con que ésta se haya iniciado

Los síntomas y signos de la obstrucción de vías urinarias dependen de la causa de la obstrucción, su localización y la rapidez con que se haya instaurado. El síntoma más común es dolor lumbar espontáneo por distensión del sistema colector, de la cápsula renal, o de ambos.

En caso de obstrucción de vías urinarias con función renal alterada, obstrucción bilateral y obstrucción unilateral con riñón único ocurre azoemia. También hay cambios en el gasto urinario y son comunes los periodos de poliuria que alterna con oliguria. La anuria indica obstrucción bilateral. Poliuria, nicturia y polidipsia son datos frecuentes en pacientes con obstrucción urinaria parcial crónica por capacidad disminuida de la concentración de orina y de la resorción de sodio. Asimismo, se producen acidosis tubular renal distal, hiperpotasemia y nefropatía con pérdida de sal, y por último daño tubular intersticial.

La hipertensión arterial es frecuente en casos de obstrucción unilateral aguda y subaguda, y se debe a mayor liberación de renina por el riñón afectado, a sobrecarga de volumen intravascular, o ambas situaciones. En ocasiones se observa policitemia secundaria a mayor producción de eritropoyetina por el riñón obstruido. En la exploración física se puede palpar aumento de tamaño del riñón.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Los primeros estudios consisten en examen general de orina y sedimento urinario (obtenidos de manera espontánea o mediante sonda), los cuales pueden demostrar hematuria, piuria y bacteriuria, o ser normales. Debe efectuarse radiografía de abdomen para valorar la posibilidad de nefrocalcinosis o litiasis.

El ultrasonido ayuda a evaluar el tamaño renal, los contornos pielocaliceales y las masas compresivas (abdominales o pélvicas). La pielografía intravenosa está indicada si el ultrasonido revela obstrucción urinaria y el sujeto tiene función renal normal. Esta y la nefrotomografía confirman o descartan el diagnóstico de obstrucción, incluso en casos de insuficiencia renal no anúrica.

En ocasiones suele realizarse pielografía retrógrada para confirmar el diagnóstico de obstrucción, y al mismo tiempo puede ser eliminada mediante la introducción de un catéter en el uréter afectado. La cistouretrografía de la micción es útil para diagnosticar reflujo vesicoureteral y obstrucciones en el cuello vesical y el uretral.

Si el estudio radiológico no aporta información adecuada para el diagnóstico, la exploración endoscópica puede mostrar con claridad las lesiones que afectan a uretra, próstata, vejiga y orificios ureterales. La tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear suelen ayudar a identificar causas específicas de obstrucción.

Si no hay información adecuada para el diagnóstico mediante estudio radiológico, se efectuará endoscopia para mostrar con claridad las lesiones que afectan a uretra, próstata, vejiga y orificios ureterales

TRATAMIENTO

La necesidad de establecer un tratamiento y la rapidez con que se instaure dependen de la situación clínica y de la condición parcial o completa de la obstrucción. En enfermos con sepsis consecutiva a infección proximal a la obstrucción suele efectuarse corrección inmediata del obstáculo.

Otras indicaciones son dolor, infecciones recurrentes, hemorragia, hipertensión arterial o disminución paulatina de la función renal. Sin embargo, en estos casos la corrección no debe ser inmediata, ya que los pacientes con insuficiencia renal y alteraciones hidroelectrolíticas graves deben normalizarse mediante diálisis antes de someterse a estudios diagnósticos o tratamiento de la obstrucción; de lo contrario, pueden sufrir daños irreversibles sistémicos o incluso la muerte.

Si la obstrucción es parcial y unilateral tal vez no se requiera tratamiento, como en pacientes asintomáticos con estenosis congénita (moderada) de la unión ureteropielica, sin hipertensión ni deterioro de la función renal a pesar de la hidronefrosis.

El tratamiento de la obstrucción de las vías urinarias está dirigido a eliminar la obstrucción con preservación de la función renal.

COMPLICACIONES

Las complicaciones, en orden de frecuencia, consisten en infecciones, hipertensión arterial, insuficiencia renal, formación de cálculos, necrosis papilar, y alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio acidobásico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bernard DB. Nephrology forum: extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1988;33:1184.
- Cameron JS, Glasscock RJ. The nephrotic syndrome. New York: Marcel Dekker, 1988.
- Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 1994;45:266.
- Rabelink L. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994;46:287.

84 ■ Insuficiencia renal crónica

Julián MacGregor Cooch

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica es la manifestación final de diversas entidades patológicas que disminuyen el número de nefronas funcionales, lo que da lugar a reducción gradual e irreversible de la filtración glomerular. La incidencia de insuficiencia renal crónica en México se estima en unos 4 000 casos nuevos al año.

La etiología de la insuficiencia renal crónica es variada; por ejemplo, hay causas primarias, inmunitarias, urológicas, metabólicas, vasculares, infecciosas y otras más. La nefropatía diabética en este país es la causa inicial más común del padecimiento, aunque en numerosos casos no se determina debido a la tardía atención médica especializada. En otros países, como Estados Unidos, la nefropatía diabética y la hipertensión arterial son los principales motivos de enfermedad renal terminal.

La insuficiencia renal es conocida en medicina clínica como síndrome urémico. Sus manifestaciones son múltiples, secundarias a disminución de la filtración glomerular así como a deterioro o pérdida de otras funciones renales (metabólicas y hormonales) y su repercusión en el resto del organismo.

La insuficiencia renal crónica puede evolucionar de manera insidiosa y con frecuencia se diagnostica cuando el daño glomerular está muy avanzado. Sin tratamiento puede ocasionar deterioro grave del estado físico del paciente y de su **calidad de vida**, e incluso puede conducir a la muerte.

El tratamiento comprende varias etapas, que incluyen terapéutica etiológica, profiláctica, dietética, médica y sustitutiva. Por lo general es complejo y de alto costo, además de que puede generar importantes complicaciones que a su vez requieren atención.

En México se estima una incidencia de insuficiencia renal crónica de unos 4 000 casos nuevos al año

HISTORIA NATURAL (EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA)

La historia natural de la insuficiencia renal crónica se caracteriza por deterioro progresivo e irreversible de la función renal, hasta pérdida total o casi total.

Una vez establecido el daño renal, sin importar su etiología, se deteriora la función del órgano, aun si se corrige la causa primaria. La duración de este proceso **puede** variar de acuerdo con diversos factores (como etiología, edad, etc.), pero se estima que

Sin importar la etiología, una vez establecido el daño renal se deteriora la función del órgano aun si se corrige la causa primaria

cuando la filtración glomerular se encuentra por debajo de 25 ml/mln es inminente la necesidad de aplicar tratamiento sustitutivo (diálisis, trasplante o ambos).

Lo anterior se ha demostrado en trastornos como nefropatía diabética (diabetes mellitus tipo I), reflujo vesicoureteral y pielonefritis crónica, y se ha observado que ni el adecuado control de la glucemia en el primer caso, ni la corrección quirúrgica y el tratamiento antimicrobiano en los otros evitan la progresión de la nefropatía hasta su estadio terminal una vez establecido el daño glomerular. Esto también es válido para nefropatías de otra causa, como la lúpica, la posestreptocócica o la generada por analgésicos, en las cuales ni el tratamiento inmunosupresor ni la eliminación del factor agresor evitan la progresión si ya hay cierto daño glomerular.

La evolución de la nefropatía a insuficiencia renal crónica, al parecer inexorable, se atribuye a múltiples factores. Algunos autores sostienen que al disminuir la función renal, la lesión inicial desencadena mecanismos adaptativos; estos cambios regresan la función renal al nivel basal, pero en cierto punto del proceso se vuelven nocivos y producen una lesión distinta a la inicial que progresa hacia daño renal.

Se afirma que en el progreso del daño renal intervienen diversos factores, ya sea en conjunto o de manera aislada; algunos son ampliamente reconocidos, como proteinuria persistente, predisposición genética, factores plaquetarios y de coagulación, dieta alta en calorías, proteínas, fosfatos y colesterol, hiperfiltración glomerular, factores hemodinámicos como hipertensión arterial sistémica y glomerular, hipermetabolismo tubular e hipertrofia renal.

Recientemente se ha otorgado mayor importancia al llamado "ciclo de autoperpetuación" del daño endotelial y a la hipoxia crónica, así como a la fibrosis y la oclusión microvascular en el espacio tubulointersticial, los cuales pueden ocasionar mayor daño glomerular. También se ha destacado el papel de la hipoxia crónica y el daño irreversible de los podocitos en el progreso del daño renal, pues se considera que pueden inducir sobreexposición del factor de crecimiento (que entre otros aspectos ocasiona hipertrofia renal).

En la actualidad, la terapéutica se dirige a corregir estos factores de riesgo a fin de retrasar la progresión del daño renal, la aparición del síndrome urémico y la necesidad de tratamiento de sustitución.

FISIOPATOLOGIA

El síndrome urémico demuestra daño renal grave y se acompaña de múltiples alteraciones: hidroelectrolíticas, cardiovasculares, hematológicas, gastrointestinales, óseas, musculares, neurológicas, metabólicas y cutáneas.

Los riñones por lo regular controlan la concentración de solutos y el volumen de agua del cuerpo, a pesar de la ingesta diaria variable. En la enfermedad renal crónica, esta función se mantiene a pesar de daño importante; en caso de filtración glomerular disminuida (incluso cuando está reducida a 10% de lo normal), el paciente puede cursar asintomático a expensas de la función compensatoria de las nefronas que aún funcionan en los riñones enfermos. Estos mecanismos de adaptación provocan aumento de la creatinina y la urea en sangre cuando la filtración glomerular cae más de 50% de lo normal; después de estos valores su incremento es más evidente, aunque la caída de la filtración glomerular sea menos importante.

Por otra parte, las concentraciones séricas de potasio se mantienen en cifras normales, aun con filtración glomerular de sólo 10% debido al aumento de secreción de potasio por las nefronas remanentes y a la fracción de excreción de sodio. Además, el incremento de secreción de aldosterona en pacientes con insuficiencia renal crónica favorece mayores pérdidas de potasio a nivel gastrointestinal. Otro mecanismo de adaptación renal en la insuficiencia renal crónica se relaciona con el equilibrio de sodio: cuando disminuye la filtración glomerular, también se reduce la carga de sodio filtrado, pero la fracción de excreción de sodio aumenta de 1 a 25 por ciento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente con nefropatía diabética puede estar asintomático cuando la pérdida de la función renal es de 30 a 50%, estado al que algunos autores se refieren como "pérdida de la reserva funcional renal".

Hay diversos factores en el progreso del daño renal, como proteinuria persistente, predisposición genética, dieta alta en calorías, proteínas, fosfatos y colesterol, entre otros

El síndrome urémico demuestra daño renal grave y se acompaña de múltiples alteraciones; por ejemplo, hidroelectrolíticas, cardiovasculares, hematológicas, gastrointestinales, óseas, musculares, neurológicas, metabólicas y cutáneas

Si la pérdida de la función es de 50 a 80% aparecen retención leve de azoados en sangre, anemia e hipertensión arterial, y disminuye la capacidad de concentración de orina, lo que se manifiesta en poliuria y nicturia. También se pueden observar hipertrigliceridemia y trastornos del metabolismo de los carbohidratos. Gran parte de los pacientes pueden estar asintomáticos, pero las alteraciones agudas, como infecciones, deshidratación, hemorragia gastrointestinal, descontrol hemodinámico, etc., causan mayor deterioro renal y uremia, que pueden desaparecer cuando se corrige el trastorno que desencadenó el cuadro clínico. Este estado se denomina "insuficiencia renal crónica agudizada".

Cuando la pérdida de la función renal es mayor de 80% (con 20 a 10% de función renal residual) ocurre insuficiencia renal crónica terminal, que se manifiesta por síndrome urémico, acidosis metabólica, retención hídrica, y trastornos gastrointestinales, neurológicos y cardiovasculares.

Síndrome urémico

Los efectos tóxicos de la uremia se manifiestan principalmente por anorexia, náuseas, vómito, debilidad, prurito y tendencia al sangrado. Aunque no se sabe con exactitud qué toxinas provocan este síndrome, es probable que se origine por los productos finales del metabolismo nitrogenado y los aminoácidos excretados, sobre todo por vía renal, en tanto que los carbohidratos y los lípidos se degradan a CO_2 , agua y productos volátiles que se eliminan por vía pulmonar. Por otra parte, los valores séricos de la urea no explican la sintomatología urémica, pero se ha encontrado correlación entre ambos; en cambio, la creatinina, que puede ser un parámetro útil de la función renal, no guarda relación semejante con las manifestaciones clínicas.

Los efectos tóxicos de la uremia se manifiestan principalmente como anorexia, náuseas, vómito, debilidad, prurito y tendencia al sangrado

Hiperpotasemia

A diferencia de la falla renal aguda, en que la hiperpotasemia puede representar una urgencia médica, en la falla crónica los mecanismos de adaptación evitan que ocurra de manera abrupta. Se tolera con mayor facilidad por su establecimiento gradual (incluso en cifras mayores de 6.5 meq/L) y se controla mediante restricción cuidadosa de potasio en la dieta (2 g/día), así como de fármacos que afecten su homeostasis (p. ej., penicilina potásica oral, espironolactona e inhibidores de la ECA).

En pacientes con insuficiencia renal crónica puede ocurrir hiperpotasemia aguda derivada de factores como transgresión dietética, acidosis, infecciones, hiperglucemia, hemotransfusiones, hemólisis, intervenciones quirúrgicas, anestesia, traumatismos, etc., la cual, por su gravedad, puede amenazar la vida del paciente. El diagnóstico puede hacerse mediante determinación sérica o de manera indirecta por cambios electrocardiográficos, como ondas T acuminadas, y prolongación del intervalo QRS o P-R con onda T negativa.

A diferencia de la falla renal aguda, que puede representar una urgencia médica, en la falla crónica los mecanismos de adaptación evitan que la hiperpotasemia se presente en forma abrupta

Acidosis

Los riñones de ordinario eliminan 50 a 100 meq/día de ácidos producidos por el metabolismo de las proteínas de la dieta. Esta excreción ácida se mantiene hasta que el filtrado glomerular se reduce a menos de 40 a 50 ml/min; después de este punto se retienen amonio y fosfatos, y se acumulan ácidos orgánicos, lo que provoca acidosis metabólica. El factor que más contribuye a la aparición de acidosis en estos pacientes es la excreción de amonio.

Por otro lado, la retención de iones de hidrógeno se acompaña de bicarbonaturia secundaria a la expansión de volumen característica del estado urémico, al aumento de hormona paratiroidea (que reduce la resorción de bicarbonato) y a la diuresis osmótica derivada del exceso de solutos (que también arrastra al bicarbonato). Como mecanismo compensador, los amortiguadores óseos (carbonato) se movilizan hacia la circulación e impiden que el bicarbonato disminuya a cifras menores de 15 meq/L. Las cargas ácidas

en la dieta, los medicamentos o las pérdidas gastrointestinales (diarreas) pueden acen-
tuar la acidosis.

Sodio

Los trastornos vinculados con pérdida de sal son pielonefritis, enfermedad medular quística, hidronefrosis, nefritis intersticial y síndrome de leche y alcalinos, aunque la mayor parte de los casos de insuficiencia renal crónica se vinculan con retención de sodio.

Hay casos de insuficiencia renal crónica relacionados con nefropatía por pérdida de sodio que puede generar hipotensión importante; para evitar esta última, es necesario agregar suplementos de sal a la dieta. Los trastornos vinculados con pérdida de sal son pielonefritis, enfermedad medular quística, hidronefrosis, nefritis intersticial y síndrome de leche y alcalinos. Sin embargo, como se mencionó antes, la mayor parte de los casos de insuficiencia renal crónica se vinculan con retención de sodio, que desde el punto de vista clínico se manifiesta como edema, hipertensión, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca y congestión vascular pulmonar.

Osteodistrofia renal

Es una de las complicaciones más importantes de insuficiencia renal crónica derivada de menor producción de vitamina D por los riñones, hiperparatiroidismo secundario y en algunos casos toxicidad por aluminio.

La disminución de la filtración glomerular incrementa la concentración de fosfato sérico, que se acompaña de menor concentración de calcio; esto activa la secreción de hormona paratiroidea (PTH) y produce liberación de calcio debida a resorción ósea. Por otro lado, la disminución de masa renal y los niveles altos de fosfato impiden la hidroxilación de la 1,25-dihidroxivitamina D a su forma activa. Esto provoca hipocalcemia por reducción de la absorción intestinal de calcio; la mineralización ósea disminuye y aumenta el estímulo de liberación de hormona paratiroidea.

En los estudios radiológicos se observa desmineralización acentuada, con resorción en clavículas, lesiones en "sal y pimienta" en cráneo y resorción subperióstica, sobre todo en las falanges medias de los dedos índice y medio. En casos graves de hiperparatiroidismo se pueden encontrar lesiones de calcificación "metastásica" en grandes vasos y tejidos blandos, como la piel.

En pacientes sometidos a diálisis y terapéutica con aluminio se pueden encontrar depósitos óseos de este elemento que se manifiestan por dolores incapacitantes, fracturas y debilidad. Los niveles séricos de aluminio suelen ser normales o incluso bajos, por lo que se requiere la prueba con deferoxamina para corroborar el diagnóstico (los valores séricos de aluminio aumentan en caso de toxicidad por este metal). El hiperparatiroidismo evita la enfermedad ósea por aluminio, por lo que se debe tener especial cuidado con pacientes sometidos a paratiroidectomía.

Alteraciones hematológicas

Anemia

Fatiga, debilidad y escasa tolerancia al ejercicio son síntomas que acompañan al síndrome urémico, por lo general secundarios a la anemia característica del paciente con insuficiencia renal crónica. Esta anemia suele ser normocítica, secundaria a disminución de la producción de eritropoyetina por los riñones. Los valores de hierro, transferrina y ferritina son normales, excepto en casos con sangrado del tubo digestivo. Por otra parte, disminuye la vida media de los eritrocitos, quizá por acción de las toxinas presentes en la uremia. Además, la osteítis fibrosa, secundaria a exceso de PTH, disminuye la médula ósea y la masa eritroide, lo que contribuye a la génesis de la anemia.

Disfunción leucocitaria

La fórmula blanca por lo general es normal, pero hay pacientes con tendencia a granulocitopenia y linfopenia. Además, la respuesta quimiotáctica de los granulocitos

es anormal, lo cual produce reacción inflamatoria aguda y reacción de hipersensibilidad tardía, alteraciones que predisponen al paciente urémico a infecciones. Se han mencionado trastornos semejantes para las plaquetas en cuanto a número y función.

Los sujetos urémicos tienen mayor tendencia a hemorragias que la población normal; aunque las causas no están bien definidas, esta circunstancia se atribuye a diversos factores relacionados con la gravedad de la uremia, como producción deficiente de factor III plaquetario, defecto de la agregación plaquetaria, mayor producción de prostaciclina y anomalías del complejo del factor VIII y el factor de von Willebrand.

Las hemorragias pueden ser nasales, pericárdicas, subdurales y gastrointestinales (las más frecuentes).

En sujetos urémicos hay mayor tendencia hemorrágica que en la población normal debido a factores relacionados con la gravedad de la uremia, como producción deficiente de factor III plaquetario, defecto de la agregación plaquetaria y aumento de la producción de prostaciclina, entre otros

Alteraciones neurológicas

Estas manifestaciones pueden ser múltiples y presentarse temprano; su gravedad se relaciona con los niveles séricos de urea. Gran parte de los síntomas neurológicos son reversibles mediante diálisis, por lo que su aparición es indicativa de que ésta debe iniciarse.

Al principio puede disminuir la capacidad de concentración y pensamiento abstracto, y aparecer insomnio e irritabilidad; más tarde hay aumento de los reflejos profundos, clonus, asterixis, convulsiones, disminución profunda de funciones mentales superiores, sopor y coma.

La uremia también puede acompañarse de polineuropatía mixta grave, que en casos extremos suele ser incapacitante. En pacientes diabéticos, este trastorno puede confundirse con manifestaciones propias de la neuropatía diabética, aunque sus características clínicas son diferentes.

Alteraciones cardiovasculares

Son los trastornos que ocasionan mayor morbimortalidad en pacientes urémicos, de los cuales 80% cursa con hipertensión arterial secundaria a hipervolemia por retención de sodio y agua, y a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En casos de hipervolemia, el tratamiento adecuado con diuréticos y diálisis (que logra el peso seco del paciente) facilita el control de la hipertensión en más de 40% de los pacientes. Por lo contrario, los sujetos con hipertensión dependiente de renina son de difícil control, y esto se advierte mejor mediante tratamientos intensos de diálisis que "secan" al paciente.

La sobrecarga hídrica persistente y la hipertensión arterial grave, junto con ciertas toxinas urémicas, pueden generar lo que algunos autores llaman "miocardiopatía urémica" (término que, al igual que la participación de toxinas, no es aceptado por todos los autores), la cual se puede manifestar como cardiomegalia importante, dilatación de cavidades e hipertrofia del ventrículo izquierdo, y ocasionar disminución marcada de la fracción de expulsión ventricular e insuficiencia cardíaca.

En la uremia pueden ocurrir complicaciones pericárdicas, como pericarditis urémica que se manifiesta por dolor torácico retrosternal, frote y arritmia con elevación del segmento S-T en el electrocardiograma ("onda de bandera"). Tal vez también ocurra derrame pericárdico, que puede ser pequeño, sin manifestaciones clínicas ni radiológicas, detectable sólo por ecocardiograma (derrames de 50 a 100 ml); sin embargo, en casos graves (derrames mayores de 500 ml) puede disminuir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, y en casos extremos llegar a taponamiento cardíaco que se manifiesta como ingurgitación yugular, hepatomegalia, hipotensión arterial y congestión pulmonar (por lo que constituye una urgencia médica).

En la radiografía se observa derrame pericárdico importante, como silueta cardíaca "en garrafa", y el electrocardiograma muestra disminución de amplitud de los complejos.

Alrededor de 80% de los pacientes urémicos cursa con hipertensión arterial, secundaria a hipervolemia por retención de sodio y agua y a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

miopatía urémica

El sujeto urémico padece debilidad muscular moderada de predominio proximal, la cual puede ser progresiva. No hay alteraciones histológicas distintivas de la miopatía urémica.

Se considera que la nutrición inadecuada influye de manera importante en el desarrollo de esta complicación. Por otra parte, se han descrito síndromes polimiosíticos en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con colchicina, clofibrato y lovastatina, entre otros.

Alteraciones metabólicas

Carbohidratos

El metabolismo de los carbohidratos se puede alterar durante la enfermedad renal crónica y algunos pacientes desarrollan intolerancia a los carbohidratos ("seudodiabetes urémica"), aunque resulta difícil que presenten hiperglucemia importante.

Por otra parte, la filtración y la metabolización de la insulina, que por lo común se efectúan por vía renal, disminuyen en pacientes urémicos, lo cual aumenta los niveles circulantes de insulina. Esto explica la disminución de requerimientos de insulina en diabéticos, que incluso puede llegar al llamado "autocontrol" (estado de normoglucemia sin aplicación exógena de insulina). En sujetos que no desarrollan pseudodiabetes urémica, y que aún reciben insulina exógena, pueden ocurrir episodios graves de hipoglucemia.

La filtración y la metabolización de la insulina, que por lo común se efectúan por vía renal, disminuyen en pacientes urémicos, lo cual aumenta los niveles circulantes de insulina

Lípidos

Con frecuencia se encuentra hiperlipidemia en pacientes con insuficiencia renal, caracterizada por lo regular por aumento de lipoproteínas; el defecto parece radicar en las lipoproteínas de baja densidad, ricas en triglicéridos. El colesterol y los ácidos grasos libres suelen estar dentro de los límites normales, excepto en sujetos con síndrome nefrótico y nefropatía diabética que pueden tener hipercolesterolemia. En 50 a 70% de los individuos urémicos se observa hipertrigliceridemia, que puede acentuarse durante el tratamiento de hemodiálisis.

Proteínas

La mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica padecen hipoproteinemia, sobre todo a expensas de la albúmina; los valores de transferrina y globulinas por lo común son normales. La combinación de desnutrición por náuseas, vómito y anorexia, sumada a la restricción estricta de proteínas a la que se someten estos pacientes, puede originar hipoalbuminemia, a la que también contribuye la proteinuria, pero en menor proporción.

Hormonas sexuales

En pacientes urémicos se puede observar disminución de los niveles de estrógenos y testosterona; desde el punto de vista clínico, esto se manifiesta como amenorrea e infertilidad o impotencia y oligospermia, respectivamente.

En pacientes urémicos se puede observar disminución de los niveles de estrógenos y testosterona, lo que se manifiesta como amenorrea e infertilidad o impotencia y oligospermia, respectivamente

Hipotermia

Los pacientes con insuficiencia renal crónica a menudo padecen hipotermia (35.5°C), secundaria a reducción del metabolismo basal. Este dato tiene relevancia clínica en el paciente urémico infectado, ya que una temperatura de 37.5°C puede indicar un proceso infeccioso grave que requiere tratamiento antimicrobiano.

Alteraciones respiratorias

Las principales alteraciones pulmonares de la insuficiencia renal crónica son edema pulmonar, derrame pleural y calcificaciones pulmonares. El edema es causado sobre

todo por insuficiencia cardíaca y sobrecarga de agua y sodio. Desde el punto de vista radiológico, se caracteriza por opacidad parahiliar bilateral. La intensidad de las manifestaciones clínicas no se correlaciona con las imágenes radiológicas ("neumonitis urémica"). En casos de uremia, los capilares pulmonares son más permeables al agua y al sodio, lo que se acentúa en presencia de hipoalbuminemia. Además, la acidosis metabólica produce hiperventilación, dilata los alveolos periféricos y tiende a acumular líquido en zonas parahiliares, a lo que contribuye la vasoconstricción periférica que acompaña a la acidosis.

Las principales alteraciones pulmonares de la insuficiencia renal crónica son edema pulmonar, derrame pleural y calcificaciones pulmonares

Alteraciones gastrointestinales

Según se ha mencionado, clínicamente la uremia se manifiesta por anorexia, náuseas y vómito, además de sangrado intestinal. Otras formas consisten en esomatitis, esofagitis, gastritis, duodenitis, ileitis, colitis y proctitis. Las lesiones varían desde edema hasta hemorragias y zonas de necrosis. En estos pacientes es común el sangrado por gastritis urémica o úlcera péptica, y los valores de gastrina están aumentados por su lenta degradación renal, quizá como un efecto más del hiperparatiroidismo.

En estudios de necropsia que rara vez tuvieron significado clínico, también se han descrito enterocolitis e íleo paralítico en casos avanzados de uremia, así como mayor incidencia de pancreatitis que en la población general.

Alteraciones cutáneas

La uremia suele acompañarse de prurito, cambios de pigmentación de la piel, equimosis y dermatitis. El prurito es de intensidad variable, y cuando es intenso puede ocasionar trastornos del sueño y excoriaciones importantes en la piel; puede demostrar depósitos de "toxinas urémicas" en la piel, y también ser secundario a hiperparatiroidismo, neuropatía o neurodermatitis.

Durante la uremia están aumentados los urocromos y la urea, así como los valores de hormona melanotrófica y melanina; estos trastornos, además de la anemia regular de estos pacientes, dan a la piel una coloración amarilla terrosa con algunas áreas hiperpigmentadas. Además, puede haber lesiones equimóticas y petequiales secundarias a los problemas de sangrado ya mencionados.

Alteraciones oculares

La retina es un órgano blanco de padecimientos como hipertensión arterial y diabetes mellitus, que en casos de retinopatía avanzada pueden causar ceguera. Además, la uremia se puede vincular con desprendimiento de retina por edema; también puede ocasionar amaurosis urémica y neuropatía urémica que afecta nervios centrales, y manifestarse como nistagmo, miopía y otros trastornos. El hiperparatiroidismo puede provocar depósitos de calcio en la córnea, con queratopatía en banda y conjuntivitis (síndrome de "ojo rojo").

DIAGNOSTICO

En el estudio del paciente con insuficiencia renal es necesario considerar varios factores, como los siguientes:

- Determinar si el sujeto tiene alguna complicación que requiera tratamiento urgente o inmediato, como acidosis metabólica, hiperpotasemia severa, edema pulmonar, otros.
- Establecer la gravedad del daño renal y su cronicidad o agudización.
- Considerar edad, sexo, raza e historia familiar, ya que estos datos pueden modificar la evolución de la insuficiencia renal de ciertas causas.

Desde el punto de vista clínico, la función renal se puede valorar mediante cuantificación de urea y creatinina séricas, proteinuria de 24 h y filtración glomerular

- Determinar la etiología de la insuficiencia renal (glomerulonefritis, nefropatía diabética, lupus eritematoso, enfermedad poliquística, etc.).
- Evaluar las repercusiones sistémicas y su gravedad.

Este análisis permite determinar si se requiere tratamiento urgente, así como establecer un pronóstico inicial, un plan de cuidados a corto y largo plazo, y medidas "preventivas" para la progresión de la nefropatía, el síndrome urémico y sus complicaciones.

Desde el punto de vista clínico, la función renal se puede valorar mediante cuantificación de urea y creatinina séricas, proteinuria de 24 h y filtración glomerular, ya sea con medicina nuclear (gammagrama renal) o análisis de orina y sangre (depuración de creatinina). Son útiles tanto la correlación de urea sérica como las manifestaciones clínicas de uremia, así como la determinación subsecuente de creatinina, las cuales proporcionan un parámetro práctico y confiable de la función renal.

Los estudios de gabinete, como telerradiografía de tórax, ecocardiografía y electrocardiografía, son útiles para valorar la función cardíaca y la repercusión de la uremia sobre el corazón, e incluso para determinar la necesidad de tratamiento urgente, como corrección de hiperpotasemia o derrame pericárdico. El ultrasonido renal puede ayudar de manera indirecta a descubrir las causas de la nefropatía (hidronefrosis, uropatía obstructiva, enfermedad poliquística, etc.) o su cronicidad (disminución de tamaño y ecogenicidad de los riñones); además, es de gran utilidad para guiar la biopsia renal percutánea, necesaria para el diagnóstico histológico de la nefropatía, procedimiento que por lo general se limita a las fases tempranas de la enfermedad, según el tamaño de los riñones (al principio normales, y pequeños en fases avanzadas del trastorno).

La serie esofagogastroduodenal o los estudios endoscópicos del tubo digestivo son excelentes recursos para diagnosticar complicaciones del tubo digestivo en pacientes urémicos. La serie ósea metabólica es útil para evaluar osteodistrofia renal.

Los exámenes de laboratorio "sistemáticos" del paciente con renopatía deben incluir biometría hemática completa, pruebas de coagulación, glucemia, cuantificación de electrolitos séricos, calcio y fósforo. Estos análisis permitirán evaluar la gravedad de trastornos como anemia, coagulopatía, hiperpotasemia, hiperparatiroidismo y otros más.

TRATAMIENTO

Profilaxis

Los objetivos del tratamiento varían con el grado de insuficiencia renal del paciente, y consisten en lo siguiente:

- Retardar la progresión del daño y la aparición de falla renal.
- Prevenir el síndrome urémico o aminorarlo.
- Evitar las complicaciones del síndrome urémico y su tratamiento o corregirlas.
- Lograr la mejor calidad de vida posible en todas las etapas.

Para evitar la progresión del daño renal es importante recordar que los factores de riesgo más importantes en este sentido son hipertensión arterial y proteinuria.

Hipertensión arterial y glomerular

la hipertensión arterial y glomerular tal vez sea el factor de riesgo más importante para la progresión del daño renal, por lo que su control es el objetivo prioritario en sujetos con enfermedad renal temprana y avanzada

Esta quizá sea el factor de riesgo más importante en la progresión del daño renal, por lo que su control es el objetivo prioritario en sujetos con enfermedad renal temprana y avanzada. Se ha observado que la hipertensión arterial sistémica se traduce en hipertensión capilar glomerular, pero estudios experimentales han demostrado que la reducción de la primera no necesariamente disminuye la segunda.

Investigaciones extensas sobre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han demostrado que estos fármacos disminuyen las resistencias de la arteriola eferente, quizá bloqueando la formación de angiotensina II, lo que reduce tanto la presión capilar como el daño glomerular. Estudios con otros fármacos, que incluyen

bloqueadores de los canales del calcio, vasodilatadores, bloqueadores beta y diuréticos, tuvieron resultados variables e inconsistentes respecto de este efecto protector, tanto hemodinámico como estructural, a nivel glomerular.

En el hombre resulta imposible medir cambios hemodinámicos a nivel intracapilar glomerular; sin embargo, la proteinuria es un parámetro clínico útil, ya que refleja dichos cambios. La disminución de proteinuria en ausencia de reducción importante de la filtración glomerular indica descenso de la presión de los capilares glomerulares.

En estudios clínicos se ha demostrado que algunos esquemas antihipertensivos disminuyen la proteinuria de manera significativa, y hasta cierto punto es controvertida la superioridad de los inhibidores de la ECA sobre el resto de los antihipertensivos (en especial los antagonistas del calcio, como diltiazem). En términos generales, se acepta que cualquier esquema antihipertensivo que normalice la presión arterial reduce la proteinuria, al menos en forma parcial. Algunos estudios de pacientes normotensos con proteinuria muestran con claridad que los inhibidores de la ECA son superiores a otros esquemas de tratamiento antihipertensivo para reducir la proteinuria por su efecto sobre la hipertensión sistémica, pero no modifican de manera sustancial la hemodinámica intraglomerular.

Para obtener el máximo efecto de los inhibidores de la ECA contra la proteinuria se requieren dos factores: tratamiento prolongado (semanas a meses) y reducir la ingestión de sodio, pues se ha informado que una dieta alta en sodio reduce de manera sustancial el efecto de los inhibidores de la ECA contra este trastorno.

Aunque los inhibidores de la ECA se consideran ahora los fármacos de primera elección para el tratamiento de pacientes con enfermedad renal temprana, debe recordarse que la estenosis renal bilateral, la hiperpotasemia y la enfermedad renal avanzada obligan a un manejo cuidadoso de estos medicamentos. Se recomienda cuantificar los valores séricos de creatinina y potasio antes de iniciar la terapéutica y varios días después de su instauración. Si aumentan las cifras de creatinina, puede requerirse la suspensión del tratamiento. El incremento moderado en las cifras de potasio indica la necesidad de establecer terapéutica conjunta con diuréticos de ASA; si el aumento es importante, también señala la necesidad de suspender el inhibidor de la ECA en forma definitiva o transitoria.

Aunque los inhibidores de la ECA se consideran los fármacos de primera elección para el tratamiento de pacientes con enfermedad renal temprana, debe recordarse que la estenosis renal bilateral, la hiperpotasemia y la enfermedad renal avanzada obligan a un manejo cuidadoso de estos medicamentos

Reducción proteínica de la dieta

El incremento de proteínas en la dieta aumenta el flujo renal, el filtrado glomerular (hiperfiltración) y la presión capilar glomerular, en tanto que su restricción en modelos animales limita la progresión de la enfermedad renal. Además, la reducción de proteínas disminuye la concentración de colesterol; modifica los niveles circulantes de prostaglandinas, tromboxano y renina (o la sensibilidad a ellos); limita la hipertrofia compensatoria, y puede modificar en forma directa la permeabilidad selectiva glomerular. Diversos estudios sugieren que la reducción en la ingestión de proteínas a 0.6 g/kg/día puede retrasar la pérdida de la función renal.

Algunos investigadores afirman que la restricción de proteínas en la dieta es más eficaz en la enfermedad con daño glomerular que en trastornos con daño tubulointersticial. También hay informes controvertidos que refieren menor efecto de la dieta hipoproteínica en mujeres que en varones.

En algunos países y grupos sociales, la ingestión de proteínas es innecesariamente alta, por lo que es recomendable su restricción en la dieta. Se sugiere que dietistas especializados establezcan esa reducción (igual que otras modificaciones en la alimentación de sujetos con nefropatía) para obtener los mejores resultados con el menor riesgo de desnutrición.

Factores hereditarios

Sexo, raza y factores familiares pueden influir en la evolución de diversas nefropatías. En modelos experimentales con animales se observó deterioro más rápido de la función renal en machos que en hembras, quizá por mayor flujo renal e hiperfiltración en los

primeros. En el hombre, esa diferencia no está bien establecida, aunque estudios clínicos han demostrado que en ciertas entidades patológicas hay mayor progresión del daño renal en varones. También es importante considerar que durante el embarazo los riñones se someten a hiperfiltración, lo que podría acelerar nefropatías ya existentes, sin importar su origen. Por ello algunos médicos recomiendan evitar el embarazo a mujeres con nefropatía si los valores séricos alcanzan 2 mg por ciento.

Por otra parte, en pacientes con diabetes mellitus tipo I se observa mayor incidencia de nefropatía cuando algún familiar (sobre todo padre o madre) es hipertenso. Esta predisposición se atribuye a transmisión hereditaria de alteraciones eritrocitarias de la bomba de sodio y litio.

Colesterol

Según se ha señalado, la hipercolesterolemia es el factor de riesgo para la progresión de nefropatías. Los mecanismos incluyen aumento de depósitos de lipoproteínas a nivel mesangial, proliferación de células mesangiales, alteraciones funcionales de los macrófagos glomerulares y cambios en la permeabilidad de la membrana basal glomerular. La esclerosis glomerular se atribuye a elevada concentración de lipoproteínas de baja densidad.

Algunos estudios sugieren que los elevados niveles de colesterol producen cambios hemodinámicos adversos, además de daño estructural. Se ha demostrado que las dietas con alto contenido de colesterol y grasas tienden a incrementar la presión arterial y disminuir la relajación vascular. El colesterol también afecta la hemodinámica renal. Las dietas que inducen hipercolesterolemia se vinculan con incremento de la presión capilar glomerular.

Hay limitadas pruebas clínicas de la relación entre hipercolesterolemia y progresión de la enfermedad renal, y aún se ignora si una dieta baja en colesterol, o bien la reducción farmacológica de los niveles séricos de colesterol, retrasan la progresión de la enfermedad renal.

Carbohidratos

En modelos experimentales con animales se ha comprobado que la restricción del aporte calórico en la dieta puede proteger a los riñones enfermos, aun sin la restricción proteínica. En la práctica clínica se ha observado que la reducción de peso en pacientes obesos equivale a disminución de la proteinuria.

Fosfatos

Además de su efecto deletéreo en la osteodistrofia renal, la ingestión excesiva de fosfatos y la hiperfosfatemia pueden contribuir a la progresión del daño renal.

Según las observaciones de que la restricción de fosfatos en la dieta preserva la función renal y reduce la cantidad de calcio que se deposita en el tejido renal intersticial, se ha planteado que los depósitos de fosfato de calcio causan daño renal progresivo. Estudios sobre depleción de fosfato con aminoacetato de dihidroxialuminio han confirmado que la reducción de los niveles séricos de fosfato disminuye la progresión de nefropatía, y se piensa que esta protección se debe a alteración de la calcificación de los tejidos, a los niveles de calcio intracelular, al metabolismo energético celular, a disminución de las alteraciones de los lípidos o a las alteraciones hemodinámicas glomerulares.

Diversos estudios clínicos sugieren que la restricción de fosfatos puede beneficiar la función de los riñones y prevenir la osteodistrofia renal, lo que significa limitar su ingestión a 700 mg al día.

Coagulación y factores plaquetarios

El hallazgo de material fibrinoide en los glomérulos en varias formas de lesión glomerular sugiere que la alteración de las células endoteliales contribuye a la lesión de este

Además del efecto deletéreo en la osteodistrofia renal, la ingestión excesiva de fosfatos y la hiperfosfatemia pueden contribuir a la progresión del daño renal

órgano y produce trombosis capilar. Lo anterior ha dado lugar a tratamiento experimental de la enfermedad renal mediante heparina y antiagregantes plaquetarios, con resultados favorables.

En la práctica clínica se han observado beneficios semejantes en pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I, los cuales hasta el momento no son extensivos a otras glomerulopatías.

Proteinuria

La proteinuria persistente es por sí misma un factor de riesgo para la progresión de enfermedad renal, ya que contribuye a la lesión tubulointersticial y a la consecuente aceleración del daño glomerular. Según se ha mencionado, la restricción de proteínas en la dieta y el uso de inhibidores de la ECA disminuye la proteinuria y la progresión de la enfermedad renal; pero también hay informes retrospectivos de retraso en la progresión del daño renal mediante la administración de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con síndrome nefrótico. Sin embargo, debe recordarse que las prostaglandinas pueden ser esenciales para mantener la función renal en pacientes con nefropatía, y la administración de inhibidores de las prostaglandinas disminuye la filtración glomerular en casos de nefropatía lúpica y glomerulonefritis crónica, además de que puede ocasionar insuficiencia renal aguda en sujetos sensibles. Por ello se recomienda el uso cauteloso de AINE en estos pacientes, sobre todo si también padecen otro factor que predisponga a falla renal aguda, como hipovolemia.

Además, los AINE pueden incrementar el riesgo de hiperpotasemia en casos de insuficiencia renal e interferir con la eficacia de los fármacos antihipertensivos.

La proteinuria persistente es un factor de riesgo para progresión de enfermedad renal, ya que contribuye a la lesión tubulointersticial y a la consecuente aceleración del daño glomerular

Hematócrito

Las cifras elevadas de hematócrito se vinculan con posible factor de riesgo para la progresión de enfermedad renal, y al parecer se relacionan con aumento de la presión arterial.

La anemia leve puede actuar como mecanismo de adaptación favorable. En estudios experimentales con animales se observó que el incremento de anemia mediante restricción de hierro en la dieta normalizó la hipertensión capilar glomerular y redujo el daño glomerular. La corrección posterior del hematócrito con aplicación de eritropoyetina aumentó de manera importante la hipertensión capilar y el daño glomerular.

En estudios clínicos limitados a seguimientos breves de pacientes con daño renal establecido no se ha revelado deterioro rápido de la función renal con el uso de eritropoyetina. Sin embargo, la tendencia es corregir el hematócrito y mantenerlo en menos de 35 por ciento.

Glucocorticoides

Los esteroides se han utilizado ampliamente en varios tipos de glomerulonefritis (como la nefritis lúpica) por su efecto antiinflamatorio e inmunodepresor. La aparición de otros inmunodepresores ha dado mejores resultados en el tratamiento de estas glomerulopatías, lo que se atribuye al efecto inmunosupresor más eficaz de estos fármacos con relación a los glucocorticoides. También debe considerarse que esta diferencia se debe al efecto de los esteroides sobre la perfusión y la filtración glomerulares.

En modelos experimentales de nefropatía de origen no inmunitario se ha demostrado que la administración de metilprednisolona puede agravar la hipertensión sistémica y capilar glomerular, y acelerar de manera importante la lesión glomerular. En el hombre se ha observado de manera indirecta el efecto de los esteroides sobre la hemodinámica intraglomerular. En esquemas de tratamiento esteroideo aplicado en días alternos, la proteinuria tiende a oscilar también en forma alterna, y sus niveles más elevados coinciden con los días en que se administra el esteroide.

Por los efectos anteriores, la tendencia actual consiste en reducir al mínimo posible las dosis de esteroides en pacientes con enfermedad renal. Sin embargo, recientemente

se ha informado que la nefrotoxicidad del ketoconazol se redujo mediante su administración simultánea con esteroides; además, los pacientes que recibieron esta terapéutica mostraron menor progresión del daño renal.

Nefropatía diabética

Profilaxis

Entre las etapas de nefropatía diabética se hallan hipertrofia e hiperfiltración tempranas; lesión glomerular sin evidencia clínica de nefropatía; nefropatía incipiente; nefropatía establecida y enfermedad renal terminal

Es probable que la insuficiencia renal sea la complicación más grave de la diabetes mellitus tipo I. De acuerdo con sus características, la evolución de la nefropatía diabética se ha dividido en cinco etapas: 1) hipertrofia e hiperfiltración tempranas; 2) lesión glomerular sin evidencia clínica de nefropatía; 3) nefropatía incipiente; 4) nefropatía establecida, y 5) enfermedad renal terminal.

En la etapa temprana se observan hiperfiltración e hipertrofia, que pueden revertirse mediante insulino-terapia óptima; los pacientes con mayor filtración glomerular desarrollan nefropatía más a menudo que los pacientes con filtración menor. En la segunda etapa, durante los episodios de descompensación, se puede detectar microalbuminuria intermitente que se vuelve persistente durante la tercera etapa, en la que el paciente por lo general se encuentra normotenso (la hipertensión no es requisito para el desarrollo de lesión glomerular). En la cuarta etapa aparece o aumenta la hipertensión arterial y se incrementa la albuminuria, en tanto que la filtración glomerular disminuye a cifras normales. En la etapa final progresan la proteinuria y el deterioro de la función renal hasta llegar a la uremia.

Desde el punto de vista epidemiológico, se ha observado que el riesgo de desarrollar nefropatía diabética aumenta en pacientes con mayor presión arterial, niveles altos de hemoglobina glucosilada y alteraciones en el perfil de lípidos.

El control metabólico adecuado retrasa (e incluso revierte) el daño renal cuando es mínimo, pero si ya hay daño renal establecido no evita la progresión de la nefropatía. La dificultad del tratamiento radica en lograr el control estricto de la glucemia en forma continua y permanente, por lo que se han buscado estrategias alternas para prevenir la nefropatía diabética.

Restricción de proteínas

La dieta baja en proteínas por lo general es útil en las nefropatías

La dieta baja en proteínas por lo general es útil en las nefropatías. Mediante estudios a corto plazo en diabéticos se comparó la dieta baja en proteínas con la normal; el grupo que recibió dieta baja mostró menor deterioro de la filtración: 0.26 ml/mln/mes en comparación con 1.01 ml/mln/mes del segundo grupo. La extrapolación de estos datos a casos con filtración glomerular de 100 ml/mln permite estimar que en un lapso de siete años, los sujetos sin restricción proteínica requerirán tratamiento de diálisis, en tanto que éste se puede retrasar por decenios en pacientes con restricción.

Lamentablemente es difícil lograr el cumplimiento de la dieta a largo plazo; estudios de pacientes diabéticos en quienes se manejó la proteinuria con restricción proteínica en la dieta mostraron que el cumplimiento fue mucho menos estricto a partir del segundo año de tratamiento.

Los inhibidores de la ECA son el tratamiento inicial de elección para la hipertensión y la proteinuria en diabéticos, aunque hay estudios que equiparan el uso de esos fármacos con el diltiazem para tratar la hipertensión arterial y la hipertensión capilar glomerular (proteinuria).

El ácido acetilsalicílico y el dipiridamol también se han utilizado en el tratamiento de la nefropatía diabética. Sin embargo, en estudios a largo plazo (10 años) no se encontraron efectos benéficos de este tratamiento en la evolución de la nefropatía diabética, aunque en pacientes con daño renal mínimo se observó escasa progresión de la enfermedad.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME UREMICO

Desde hace un siglo ha sido básica la restricción de proteínas en la dieta para el tratamiento de la uremia. Como se mencionó con anterioridad, hay numerosos estudios que

abordan esta cuestión, aunque en la actualidad persisten algunas preguntas que no se han aclarado por completo; esto es: *a)* ¿la restricción de proteínas en la dieta evita la progresión del daño glomerular?; *b)* ¿qué grado de restricción proteínica protege a los riñones sin ocasionar desnutrición o abandono del tratamiento ideal para iniciar la dieta baja en proteínas?

En la actualidad se acepta que la dieta hipoproteínica retrasa la progresión del daño renal, aunque no hay evidencia de que la evite; por otra parte, en el síndrome urémico la dieta hipoproteínica disminuye los niveles séricos de urea, además de los síntomas, como náuseas, vómito y debilidad.

Se recomienda iniciar la restricción de proteínas si la filtración glomerular es menor de 80 ml/min/1.7 m² a razón de 0.6 g/kg/día (en términos generales) para todas las nefropatías, con ajuste según la gravedad de la proteinuria (véase antes *Nefropatía diabética*).

Hiperpotasemia

Cuando hay cambios electrocardiográficos o niveles séricos de potasio mayores de 6.5 meq/L se recomienda iniciar el tratamiento, que puede dirigirse a contrarrestar los efectos de la hiperpotasemia en el corazón mediante la administración intravenosa de gluconato de calcio y la aplicación rápida de potasio en el espacio intracelular con preparados de solución glucosada, bicarbonato de sodio e insulina de acción rápida, también por vía intravenosa.

Las medidas anteriores son rápidas y pasajeras, por lo que se requiere iniciar de manera simultánea medidas terapéuticas que eliminen el exceso de potasio del cuerpo. Esto se puede lograr con resinas de intercambio iónico, como kayexalato, que en dosis de 25 a 50 g por vía oral o por enema, junto con sorbitol, produce diarrea. Por cada gramo de resina se remueve 1 meq de potasio, pero también se absorbe 1 meq de sodio, lo que puede ocasionar sobrecarga salina.

Los diuréticos, sobre todo los de asa, pueden ser útiles para controlar la hiperpotasemia, pero la gravedad de la falla renal limita su uso. Por último, la hiperpotasemia persistente y resistente a las medidas anteriores indica la necesidad de tratamiento con diálisis.

Los diuréticos, sobre todo los de asa, suelen ser útiles para controlar la hiperpotasemia y su uso se limita según la gravedad de la falla renal.

Acidosis

La acidosis metabólica (pH menor de 7.3) puede manifestarse como fatiga, letargo, aumento del trabajo respiratorio, disminución de la respuesta a catecolaminas, etc. El bicarbonato de sodio oral (1 a 2.5 g/día) ayuda a mantener la concentración sérica de bicarbonato por arriba de 18 meq/L. Los compuestos de citrato de sodio están contraindicados en pacientes que reciben aluminio, porque aumentan su absorción y el riesgo de toxicidad por este metal.

En situaciones de urgencia debe administrarse bicarbonato por vía intravenosa para corregir el déficit en un lapso de 24 h. Se inicia con dosis equivalente a 33% del déficit calculado, y después se administra cada 6 a 8 h, de acuerdo con la gravedad de la acidosis y otros factores que influyen en ésta, como sepsis y estado de hidratación.

Es importante recordar que la acidosis disminuye la irritabilidad muscular, y esto tiene un efecto protector contra los niveles bajos de calcio sérico. Si la corrección de la acidosis es muy rápida se pierde este efecto, y si hay hipocalcemia puede precipitarse tetania e incluso ocurrir convulsiones.

Osteodistrofia renal

El tratamiento inicial se dirige a evitar esta complicación. La restricción de fosfatos es esencial para mantener niveles séricos normales de calcio y evitar el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. La restricción idónea es de 1 g al día. La dificultad para lograr el cumplimiento de esta dieta ha conducido a la administración de antiácidos para reducir la absorción intestinal de fosfatos.

Durante mucho tiempo esta complicación se ha tratado con sales de aluminio libre de magnesio, ya que el enfermo renal puede desarrollar hipermagnesemia. Sin embargo, esta terapéutica tiene el riesgo de producir intoxicación por aluminio; por ello, la tendencia actual es evitar la absorción de fosfatos con carbonato de calcio (1 a 2 g al día), que debe ingerirse con los alimentos para fijar los fosfatos y además evitar hipercalcemia. Se recomienda vigilancia periódica de los niveles séricos de calcio.

Los análogos de la vitamina D también intervienen en el tratamiento de la osteodistrofia renal. Se recomienda la administración de calcitriol por vía oral, 0.25 a 1 mg/día, o dihidrotaquisterol (DHT), 0.2 mg/día, con lo que se logra mayor absorción de calcio por el intestino. El calcitriol también puede usarse por vía intravenosa para inhibir la secreción de PTH, e incluso logra mejoría histológica en la osteítis fibrosa sin provocar hipercalcemia. Antes del tratamiento con vitamina D deben vigilarse los valores de fosfato, ya que aumenta su absorción y puede provocar lesiones metastásicas.

Si falla la terapéutica conservadora del hiperparatiroidismo, persiste la hipercalcemia (mayor de 12 meq/L) incluso después de suspender el calcio y la vitamina D, y la biopsia de hueso no muestra datos de toxicidad por aluminio, se debe considerar la intervención quirúrgica (paratiroidectomía subtotal) para tratar la osteítis fibrosa, las lesiones metastásicas o el prurito incontrolable.

En caso de toxicidad por aluminio, corroborada por biopsia de hueso, está indicada la quelación con deferoxamina, que reduce los síntomas y la osteomalacia por aluminio.

Anemia

El tratamiento de la anemia se ha transformado de manera radical con la incorporación de la eritropoyetina humana recombinante, que tiene múltiples ventajas sobre los tratamientos tradicionales

El tratamiento de la anemia se ha transformado de manera radical por la incorporación de eritropoyetina humana recombinante, la cual tiene múltiples ventajas sobre los tratamientos tradicionales; es decir, hemotransfusiones y suplemento de hematínicos (hierro, folatos, etcétera).

La aplicación de eritropoyetina exógena corrige el déficit de su producción (90% se origina en riñones), principal causa de anemia en la insuficiencia renal; además, estimula la médula ósea, lo que corrige el hematócrito. El efecto de la corrección de anemia puede ser espectacular desde el punto de vista clínico, ya que mejoran el estado general y el bienestar del paciente; se incrementan el apetito, la libido, la energía y la capacidad de concentración y de trabajo; mejora el aprovechamiento escolar, y otros aspectos más. Además, esta terapéutica puede disminuir o eliminar los requerimientos de transfusión, con lo que se reducen de manera importante los riesgos de infección por citomegalovirus, virus de la hepatitis B y C, y virus de la inmunodeficiencia humana, además del posible riesgo de sensibilización en candidatos a trasplante renal. La eritropoyetina se aplica de preferencia por vía subcutánea (también se puede administrar por vía intravenosa), dos a tres veces por semana, en dosis de 50 a 100 U/kg que se ajustan de acuerdo con la respuesta; el objetivo es alcanzar un hematócrito de 33 a 35 por ciento.

Los valores séricos bajos de hierro y transferrina provocan reacción inadecuada al tratamiento con eritropoyetina; por ello, antes de iniciar esa terapéutica es necesario determinar su concentración de manera periódica cada seis semanas, para corregir el déficit y mantener cifras adecuadas durante el tratamiento. La osteítis fibrosa es otra causa de reacción inadecuada a la eritropoyetina.

La corrección de la anemia con eritropoyetina tiende a incrementar la presión arterial, así como los requerimientos de antihipertensivos en sujetos hipertensos y de heparina en pacientes sometidos a hemodiálisis. Por otra parte, no hay pruebas clínicas de que la corrección de la anemia acelere el daño glomerular, como indican algunos estudios de modelos animales (véanse los apartados previos).

La corrección de la anemia con eritropoyetina tarda varias semanas, lo que limita su uso a pacientes crónicos y estables, aun con anemias graves; sin embargo, en casos de anemias agudizadas (p. ej., por hemorragias del tubo digestivo), de corrimiento o de intervención quirúrgica de urgencia es necesario corregir la anemia de manera inmediata mediante hemotransfusión, con los posibles riesgos que ello implica.

Hemorragia

Su corrección en el paciente urémico puede lograrse mediante diversos procedimientos. En algunos casos el sangrado es indicación de manejo con diálisis, ya que ésta elimina

sustancias tóxicas de la uremia a las que se atribuyen efectos sobre la función plaquetaria, y con ello se corrige el síndrome hemorragíparo.

Las transfusiones de crioprecipitados (complejo de factores VIII/vW) son útiles para corregir sangrados agudos. La vasopresina (DDVAP, desmopresina) por vía intravenosa reduce de manera significativa el sangrado en el paciente urémico; alcanza su efecto máximo dos horas después de iniciada su administración, y su acción se prolonga durante seis horas, características que le confieren gran utilidad clínica en casos quirúrgicos, biopsias percutáneas o ambos.

Los estrógenos conjugados corrigen la diátesis hemorrágica en forma menos inmediata, pero más duradera, por lo que constituyen una opción para tratamiento a largo plazo. Su efecto comienza 24 h después de iniciada la administración, y puede prolongarse hasta por dos semanas. Se recomiendan 0.6 mg/kg/día durante cinco días continuos.

La eritropoyetina recombinante corrige los tiempos de sangrado en pacientes en quienes se ha logrado un hematócrito mayor de 30%. En la actualidad es el tratamiento de elección a largo plazo por sus múltiples ventajas, y la única limitación es el alto costo del fármaco.

Los estrógenos conjugados corrigen la diátesis hemorrágica de manera menos inmediata, pero más duradera; por ello constituyen una opción de tratamiento a largo plazo

Alteraciones cardiovasculares

El tratamiento de la hipertensión se dirige inicialmente a corregir la sobrecarga hídrica (principal causa de esta complicación en casos de insuficiencia renal crónica), de preferencia con diuréticos de asa en dosis progresivas, por la resistencia que presentan estos pacientes a los diuréticos. El uso conjunto de estos fármacos con tiazidas refuerza su efecto. Recientemente se ha informado que la torasemida, el diurético de asa más potente, tiene buena respuesta en sujetos con insuficiencia renal crónica.

Además del manejo con diuréticos, en muchos pacientes se requiere administrar antihipertensivos. Los de elección son los inhibidores de la ECA, por su acción sobre el sistema renina-angiotensina y los efectos protectores de la nefrona descritos en apartados anteriores. No obstante, deben considerarse tanto la tendencia a la hiperpotasemia como la necesidad ocasional de antihipertensivos más potentes (o su administración conjunta con inhibidores de la ECA); los bloqueadores de los canales del calcio tal vez sean la siguiente opción terapéutica.

En casos de hipertensión grave es necesario utilizar tres o cuatro fármacos para controlar la presión arterial, los cuales deben elegirse entre bloqueadores beta, bloqueadores adrenérgicos alfa, vasodilatadores y otros. En la elección de la terapéutica adecuada se tomarán en cuenta factores como gravedad de la hipertrofia ventricular izquierda, fracción de eyección ventricular, presencia de cavidades dilatadas, efectos secundarios de los medicamentos y tolerancia a éstos. Asimismo, si el paciente está en tratamiento de sustitución, si el fármaco se dializa o no, o si puede ocasionar episodios de hipotensión grave durante la hemodiálisis. Por último, el control de la hipertensión en la mayoría de los pacientes se logra cuando se alcanza el "peso seco" durante el tratamiento de diálisis, lo que también ayuda a corregir episodios de insuficiencia cardíaca secundarios a sobrecarga hídrica.

Los derrames pericárdicos deben manejarse inicialmente con diálisis intensiva durante dos semanas, si no hay inestabilidad hemodinámica. Cuando el derrame es agudo, se acompaña de inestabilidad hemodinámica o tiende a incrementarse a pesar de la diálisis intensiva (ultrafiltración), por lo que está indicada la pericardiocentesis. En cuadros subagudos, pericarditis crónica restrictiva o casos de reacción inadecuada a la pericardiocentesis se debe practicar ventana pericárdica o pericardiectomía.

El tratamiento de la hipertensión se dirige inicialmente a corregir la sobrecarga hídrica, de preferencia con diuréticos de asa en dosis progresivas

Los derrames pericárdicos deben manejarse inicialmente con diálisis intensiva durante dos semanas, si no hay inestabilidad hemodinámica; en caso contrario está indicada la pericardiocentesis

TRATAMIENTO CON DIÁLISIS

Hemodiálisis

Si el paciente con falla renal no logra mantener un adecuado control acidobásico, excretar productos tóxicos del organismo ni mantener el equilibrio de sodio y líquidos corporales, está indicado el tratamiento con diálisis.

Desde el punto de vista clínico, hay cinco indicaciones para diálisis: a) uremia (nitrógeno de la urea sanguínea mayor de 125 mg/100 ml); b) hiperpotasemia; c) sobrecarga hídrica; d) acidosis metabólica, y e) pericarditis urémica. Aunque se han establecido algunos parámetros bioquímicos, como nitrógeno de la urea sanguínea, urea mayor de 200 mg/100 ml, creatinina mayor de 10 mg/100 ml y otros más, la presencia de síntomas y signos de uremia debe marcar la pauta para iniciar el tratamiento de sustitución.

La hemodiálisis está dirigida a ajustar la concentración de solutos en sangre y remover el exceso de líquidos del organismo. Esto se logra mediante difusión a través de una membrana semipermeable. El aclaramiento de cada soluto depende de varios factores: a) superficie de la membrana; b) gradiente de concentración de la sangre y la solución dializante; c) permeabilidad de la membrana al soluto; d) velocidad de flujos (sangre/dializado), y e) tamaño molecular del soluto. La hemodiálisis se compone de dos etapas, por lo general simultáneas: diálisis y ultrafiltración; se ha observado que mediante la separación de estas etapas (ultrafiltración secuencial y después diálisis) se logra mayor remoción de líquidos y rapidez.

La hemodiálisis se realiza con una máquina ("riñón artificial"), que además de requerir instalaciones y equipo especial y costoso necesita una vía de acceso de la máquina al paciente; además implica tratamiento intermitente que requiere cuidado estricto entre cada evento de diálisis, así como limitaciones en cuanto a independencia y calidad de vida del paciente.

En la actualidad, en diversos centros de atención se considera que la hemodiálisis cotidiana ofrece al paciente ventajas como liberación de la dieta, menor hipertensión arterial, disminución de los requerimientos de transfusión y de eritropoyetina, y menor frecuencia de complicaciones, lo que podría justificar su uso a pesar del alto costo.

Acceso vascular

El tipo de hemodiálisis y el tiempo de utilización determinan el tipo de acceso vascular. Cuando se requiere hemodiálisis urgente o durante periodos más o menos breves (hasta de seis meses), está indicado el uso de catéteres percutáneos de doble luz que pueden instalarse a nivel femoral, yugular o de preferencia subclavio. Estos accesos permiten flujos hasta de 200 ml/mln; los riesgos son laceración, neumotorax, hemorragia, estenosis de la subclavia y sepsis, entre otros.

Cuando se necesita un acceso vascular a largo plazo, lo idóneo es emplear la fístula arteriovenosa interna, que consiste en anastomosis de la arteria radial con la vena cefálica en forma subcutánea, con la subsecuente arterialización de la vena del antebrazo. Este procedimiento evita riesgos de traumatismo, infección y hemorragia, pero tarda alrededor de ocho semanas para "madurar", por lo que se recomienda efectuarlo antes de la diálisis (creatinina sérica, 8 mg/100 ml), o practicar la diálisis por otra vía hasta que la fístula sea útil. En pacientes diabéticos y ancianos a menudo es necesario instalar injertos sintéticos para los accesos vasculares, pues con frecuencia los vasos son demasiado pequeños para las fístulas.

Hemodializador

Las máquinas actuales de hemodiálisis comprenden un dializador (membrana de diálisis), una bomba que regula el flujo sanguíneo y un sistema que controla la solución de diálisis.

La membrana de diálisis es el componente fundamental del sistema; sin embargo, las membranas de cuprofano y celulosa pueden generar reacciones anafilácticas caracterizadas por fiebre, disnea, dolor torácico e inestabilidad hemodinámica; además, se afirma que estimulan la producción de interleucina-1 y la liberación de C5a, que se han señalado como causa de algunas complicaciones de la hemodiálisis a corto y largo plazo. Las membranas de poliacrilonitrilo y polimetilmetacrilato tienen más capacidad para aclarar moléculas mayores y límites más altos de ultrafiltración; además, inducen menor reacción inmunitaria y trombógena y ocasionan menor sintomatología secunda-

En caso de requerirse un acceso vascular a largo plazo, lo ideal es tratar la fístula arteriovenosa interna

ria a corto y a largo plazo. Estas membranas reducen el tiempo de diálisis y aumentan su eficacia, pero su costo es mucho mayor y requieren un control más estricto.

Heparinización

Las membranas de diálisis pueden inducir la formación de trombos, y para evitar esta complicación se requiere heparinización durante la hemodiálisis. Por lo general se aplica heparina por la línea arterial, en tanto que para disminuir el riesgo de hemorragia se usa protamina por vía venosa; la vida media más corta de la protamina favorece el llamado rebote heparínico, que se manifiesta por efecto heparínico tardío horas después de la hemodiálisis.

Aunque hay muchos esquemas para utilizar heparina, las complicaciones de sangrado en sujetos de alto riesgo son hasta de 15 a 19%. Por ello se han intentado procedimientos de hemodiálisis sin heparinización en estos pacientes, 8% de los cuales han presentado complicaciones de trombos en la membrana de diálisis; no obstante, se prefiere este riesgo a la posibilidad de hemorragia.

Solución de diálisis

La concentración de sodio de las soluciones de diálisis varía entre 135 y 140 meq/L; en casos de hipotensión arterial se utilizan soluciones con mayor concentración. La concentración ordinaria de potasio es de 2 meq/L; su extracción rápida puede producir arritmias, por lo que en pacientes de alto riesgo (digitalizados) es necesaria la vigilancia electrocardiográfica.

Para corregir la acidosis metabólica secundaria a uremia se añade acetato o bicarbonato a la solución de diálisis. El acetato se metaboliza en el cuerpo a través del ciclo de Krebs, lo que genera bicarbonato; en pacientes graves (con sepsis, diabetes, acidosis láctica o insuficiencia hepática) se desequilibra el metabolismo del acetato y se desarrolla intolerancia a éste, que se manifiesta por exacerbación de la acidosis metabólica, náuseas, vómito, calambres, cefalea, inestabilidad hemodinámica, etc. La diálisis con soluciones de acetato puede contribuir a la hipoxemia de la diálisis; la PO_2 puede caer de 15 a 30 mmHg durante la sesión de hemodiálisis, lo que en pacientes con neumopatía o enfermedad coronaria subyacente suele ser crítico, y en ocasiones es necesario intubarlos durante la sesión de diálisis.

Las soluciones con bicarbonato son más efectivas para corregir la acidosis metabólica en pacientes graves o en tratamientos con diálisis de alta permeabilidad; también se logra mayor estabilidad hemodinámica, lo que permite tasas más altas de ultrafiltración. Tanto el riesgo de hipoxemia como los síntomas de cefalea, náuseas y vómito son menores en estos pacientes que en los sometidos a diálisis con soluciones de acetato. Las desventajas de las soluciones con bicarbonato son su alto costo y la necesidad de equipo especial para tratamiento de agua.

Complicaciones de la hemodiálisis

Desequilibrio por diálisis

Los pacientes con uremia grave que inician el tratamiento de diálisis tienen riesgo de presentar esta complicación, que se manifiesta por náuseas, vómito, cefalea, letargo, meloclonio, confusión y en ocasiones convulsiones. La causa de estas manifestaciones es el edema cerebral, que se desarrolla cuando la osmolaridad sérica baja de manera brusca por el tratamiento de diálisis; esto produce un gradiente con el tejido cerebral, que ocasiona mayor paso de agua hacia el sistema nervioso central y por último edema cerebral.

Para evitar esta complicación se han utilizado varias estrategias, como inicio gradual del programa de diálisis con episodios breves, no intensivos y continuos, hasta llegar a eventos de diálisis de intensidad y duración adecuadas para cada caso (adecúa-

ción de diálisis). El uso de soluciones con alta concentración de sodio y la administración de manitol (1 mg/kg) también han mostrado utilidad en la prevención del edema cerebral.

Hipotensión

Una de las principales complicaciones durante la hemodiálisis suele ser la hipotensión

Puede ser una de las principales complicaciones que ocurre con mayor frecuencia durante la hemodiálisis. Sus causas son múltiples: depleción excesiva de volumen circulante (que se corrige con carga aguda de solución salina y posterior ajuste de la diálisis); remoción mediante diálisis de los mediadores de epinefrina y norepinefrina, que son importantes en la respuesta vasoconstrictora; uso de membranas de ciprofano, que las primeras veces pueden causar hipotensión. En casos de hipotensión arterial grave que no responde a cargas de solución salina, es necesario descartar otras causas, como hemorragia, isquemia miocárdica aguda, arritmia, sepsis, derrame pericárdico y tapo-namiento cardíaco.

Embolia gaseosa

Entre las complicaciones más graves se halla la embolia gaseosa, sobre todo cuando se utilizan catéteres percutáneos para hemodiálisis

Es una de las complicaciones más graves de la hemodiálisis; ocurre a pesar de los adelantos en los equipos de diálisis, sobre todo cuando se utilizan catéteres percutáneos para hemodiálisis y se aprovechan estas vías para administración de fármacos. El cuadro clínico depende de la posición del paciente y la localización del émbolo: si el individuo se encuentra sentado, el émbolo viajará por la vena yugular hasta el cerebro, y originará manifestaciones neurológicas que pueden llegar hasta pérdida del estado de alerta; si está acostado, el émbolo se localizará en el ventrículo derecho, provocará arritmias y disfunción miocárdica, y sus manifestaciones clínicas serán agitación, disnea grave, tos y dolor torácico.

El tratamiento, que debe ser inmediato, consiste en colocar al paciente sobre su costado izquierdo, con la cabeza y el tórax por debajo del nivel del abdomen para mantener el émbolo en el ventrículo derecho, alejado de la válvula pulmonar, y administrar oxígeno a 100% con mascarilla facial o tubo endotraqueal.

Hemolisis aguda

Esta complicación grave es consecuencia del uso de solución dializante hipotónica. Se manifiesta por hemolisis, intoxicación aguda por agua, edema cerebral e hiperpotasemia transitoria grave que puede ocasionar paro cardíaco. Sus manifestaciones clínicas son dolor quemante en el sitio del retorno venoso, cefalea, disnea, dolor torácico, dolor lumbar agudo, confusión, convulsiones, coma y arritmia cardíaca.

El tratamiento debe ser inmediato; consiste en suspensión de la hemodiálisis, administración de oxígeno, vigilancia electrocardiográfica del paciente, pruebas cruzadas de sangre, y si es necesario, transfusión. Luego se reinicia la diálisis con una nueva solución. El uso de soluciones calentadas a temperaturas mayores de 51°C puede ocasionar episodios semejantes de hemolisis, hiperpotasemia e hipertermia. Cuando la temperatura de la solución está entre 47 y 51°C, se pueden presentar complicaciones 48 horas después de terminada la sesión de diálisis.

Anemia

La anemia es una complicación frecuente en pacientes urémicos y el tratamiento con hemodiálisis puede acentuar el trastorno

Según se ha mencionado en apartados previos, la anemia es una complicación frecuente en pacientes urémicos, y la hemodiálisis puede acentuarla por diferentes mecanismos, como eliminación de folatos, que puede agravar la anemia si ésta no se corrige, y contaminación de la solución dializante con cobre, aluminio, cloramina y formaldehído, que produce hemolisis y más anemia. Estos factores provocan mayores requerimientos de transfusión en pacientes bajo hemodiálisis, lo que incrementa el riesgo de hemoside-

rosis con afección hepática, cutánea y miocárdica. Además, los depósitos de hierro pueden aumentar el riesgo de infecciones por diferentes agentes, como *Candida*, *Pseudomonas* y *histeria*. En la actualidad, el tratamiento con eritropoyetina ha disminuido en gran medida estos riesgos, aunque por sus efectos sobre la coagulación incrementa los requerimientos de antihipertensivos y heparina durante los episodios de hemodiálisis.

Los pacientes que reciben tratamiento de diálisis durante periodos largos (más de siete años) presentan síndromes musculoesqueléticos específicos, como síndrome del túnel del carpo, artropatía y fractura patológica, que al parecer no tienen relación con las alteraciones de la osteodistrofia renal. También se ha observado amiloidosis relacionada con hemodiálisis, que se distingue de la amiloidosis primaria y secundaria por las características específicas del amiloide depositado. Estudios preliminares sugieren que el uso de membranas sintéticas durante la hemodiálisis (poliacrilnitrilo y polimetilmetacrilato) puede prevenir el desarrollo de estas entidades.

La mortalidad en pacientes tratados con hemodiálisis varía de acuerdo con la edad y la enfermedad fundamental, y se ha informado una tasa de 5 a 8% anual en sujetos de 20 a 50 años de edad; menos de 25% de los diabéticos sometidos a hemodiálisis sobrevive más de cinco años, pues las enfermedades cardiovasculares tienen mayor morbimortalidad.

DIÁLISIS PERITONEAL

La otra variante del tratamiento con diálisis es la que se realiza por vía peritoneal en cualquiera de sus modalidades. Desde el decenio de 1970 se ha utilizado como tratamiento agudo, y con el advenimiento de catéteres blandos de larga vida y programas de diálisis peritoneal continua ambulatoria ha demostrado ser una buena opción terapéutica de largo plazo para la uremia.

El procedimiento consiste en introducir solución de diálisis con dextrosa en la cavidad peritoneal. Las sustancias tóxicas y el exceso de líquido se movilizan desde la circulación hasta la solución de diálisis a través de la membrana peritoneal, por difusión y ultrafiltración, gracias al efecto osmótico de la alta concentración de glucosa en la solución con diálisis. Este efecto es transitorio, y con el tiempo se equilibra la concentración de glucosa en la circulación y en la solución.

Por sus características, la diálisis peritoneal tiene ventajas sobre la hemodiálisis, pero también algunas limitaciones:

- Permite el paso de moléculas mayores de 1 300 daltons (que es el límite máximo en hemodiálisis), por lo que puede eliminar mayor número de sustancias tóxicas, pero se corre el riesgo de perder cantidades importantes de proteínas.
- Evita las desventajas y posibles complicaciones de los accesos vasculares.
- No se requiere anticoagulación.
- El proceso de diálisis es gradual, lo que evita cambios bioquímicos bruscos y desequilibrios, aunque esta característica es limitante en episodios graves que requieren tratamiento agresivo, como algunos casos de insuficiencia cardíaca o derrame pericárdico.
- Los cambios hemodinámicos son de escasa importancia, lo que permite mejor tolerancia al procedimiento por pacientes ancianos o con cardiopatía angiosa.
- Mejora la calidad de vida de los pacientes, ya que permite una dieta más liberal en cuanto a la ingestión de proteínas, potasio, sodio y líquidos.
- El hematócrito tiende a incrementarse, y en pacientes en hemodiálisis disminuye el requerimiento de transfusiones.
- El enfermo obtiene mayor independencia de acuerdo con su programa de diálisis peritoneal, ya que ésta no requiere manejo hospitalario si se tiene capacitación adecuada; esto permite mayor movilidad en el hogar, laboral, académica y social, según los requerimientos de diálisis y su distribución horaria.

Por lo general, el requerimiento de diálisis es de tres a cuatro recambios diarios, según la dieta y la retención hídrica de cada paciente. Algunos individuos reducen el número de recambios utilizando mayor concentración de dextrosa en alguna de sus diálisis para así lograr un mayor equilibrio hídrico negativo; otros realizan la mayor

La diálisis peritoneal mejora la calidad de vida del paciente, pues permite una dieta más liberal, el hematócrito suele incrementarse y disminuye la necesidad de transfusiones

parte de los recambios durante la noche, logrando así mayor libertad durante el resto del día (incluso hay máquinas cicladoras automáticas que efectúan los recambios de diálisis mientras el sujeto duerme).

En la actualidad se considera que la diálisis peritoneal es el tratamiento de elección de diálisis en pacientes pediátricos, ya que les permite mayor desarrollo y crecimiento.

Hay programas de diálisis peritoneal crónica que se realizan de manera intermitente, en los cuales el tratamiento realizado por personal médico y paramédico con el paciente hospitalizado cubre de manera intensiva el requerimiento de diálisis semanal (25 a 30 recambios en un lapso de 24 a 48 horas). Esta modalidad no brinda las ventajas de dieta, hematócrito y crecimiento que ofrecen las otras modalidades de diálisis peritoneal.

La diálisis peritoneal requiere una adecuada cavidad abdominal, pues la pérdida importante de superficie peritoneal (esclerosis) es una contraindicación absoluta para este procedimiento. Las causas de pérdida de superficie peritoneal útil consisten en esclerosis, intervenciones quirúrgicas múltiples y adherencias.

La presencia de colostomía, ileostomía, nefrostomía, intervención quirúrgica o traumatismo abdominal reciente, peritonitis fúngica o micótica, obesidad extrema y riñones poliquísticos de gran tamaño pueden ser contraindicaciones relativas para efectuar diálisis peritoneal.

Las alteraciones que se agravan por aumento de la presión intraperitoneal son contraindicación de diálisis peritoneal continua ambulatoria, como hernias, hemorroides, comunicación pleuroperitoneal, dolor lumbar, incisión quirúrgica en la línea media abdominal (que puede provocar hernia), transportación excesiva de la membrana peritoneal, y otras más.

La diálisis ambulatoria requiere capacitación del enfermo para el manejo de las soluciones dializantes y el catéter de diálisis, a fin de que sea autosuficiente y se reduzcan al mínimo las complicaciones, sobre todo las infecciosas. Por ello se requiere cierta integridad física y funcional del paciente; la presencia de cuadriplejía, ceguera, artritis severa, retraso mental, psicosis o falta de motivación contraindican este tratamiento.

Complicaciones

La alta permeabilidad de la membrana peritoneal se puede traducir en pérdida importante de proteínas y desnutrición. El uso y la absorción de glucosa en las soluciones de diálisis puede generar aumento de peso y dificultad para controlar la glucemia en pacientes diabéticos; a largo plazo, puede aparecer hipertrigliceridemia o exacerbarse si ya existía. El aumento de la presión intraabdominal puede provocar hernias abdominales. La necesidad de efectuar varios recambios de diálisis al día puede afectar las actividades diarias del paciente, lo que en algunos casos ha llevado al abandono del tratamiento.

Peritonitis

La peritonitis es la complicación más frecuente de la diálisis peritoneal y puede relacionarse con infecciones del túnel de implantación del catéter

Es la complicación más frecuente del tratamiento con diálisis peritoneal; puede relacionarse con infecciones del túnel de implantación del catéter o colonización del catéter. En casos de peritonitis reiteradas, es necesario descartar estas dos posibilidades; además, el personal especializado debe verificar la técnica de diálisis del paciente para corregir posibles fallas que ocasionen infecciones frecuentes.

La incidencia de peritonitis ha variado en los últimos años gracias al perfeccionamiento de la técnica y a mejoras del equipo. Antes se refería un episodio cada 10 a 20 meses/paciente; en la actualidad se informa un caso cada 18 a 24 meses/paciente (0.22 a 1 caso de peritonitis al año por paciente).

El diagnóstico de peritonitis se establece mediante dos de los siguientes criterios: a) dolor abdominal; b) solución de diálisis turbia al salir, con > 100 neutrófilos/ml, y c) identificación positiva del microorganismo mediante tinción de Gram o cultivo. También puede haber fiebre e irritación peritoneal en gran número de casos.

En más de 70% de los casos el agente es un microorganismo grampositivo, sobre todo *S. epidermidis* y *S. aureus*; 25% de los casos se relacionan con microorganismos

El diagnóstico de peritonitis debe cubrir dos de los siguientes criterios: dolor abdominal; solución de diálisis turbia al salir; microorganismos grampositivos

gramnegativos, y alrededor de 5 % con hongos o anaerobios. Se recomienda iniciar tratamiento empírico con cefalosporinas y aminoglucósidos; si la tinción de Gram es grampositiva, se debe continuar sólo con cefalosporina o vancomicina. Los esquemas antimicrobianos deben modificarse de acuerdo con la respuesta clínica y el informe de los cultivos del líquido de diálisis; el tratamiento por lo general se prolonga 10 a 14 días y se administra por vía peritoneal, intravenosa o incluso oral, según las características de cada caso. El lavado mecánico de la cavidad peritoneal, mediante la realización de tres a cinco recambios rápidos sin utilizar antibiótico, mejora la reacción inflamatoria y reduce el dolor, aunque hay autores que por diversos motivos ya no recomiendan este procedimiento.

Durante los episodios de peritonitis, quizás por el mayor flujo sanguíneo se incrementan tanto la permeabilidad a moléculas mayores como la absorción de glucosa, lo que puede causar hipofosfatemia, hipopotasemia o incluso hipoproteinemia. Cuando la peritonitis provoca adherencias importantes el peritoneo pierde sus propiedades de ultrafiltración. Estas circunstancias pueden obligar a suspender la diálisis peritoneal en forma transitoria o definitiva, y se requeriría iniciar tratamiento con hemodiálisis.

La peritonitis esclerosante se relaciona con episodios repetitivos de peritonitis o con secuelas de perforación intestinal. Los agentes infecciosos que intervienen en este trastorno son *S. aureus* y *Pseudomonas*. Se afirma que el uso frecuente de soluciones hipertónicas, múltiples antibióticos, algunas soluciones antisépticas y bloqueadores beta puede contribuir al desarrollo de este tipo de peritonitis. La alta mortalidad de estos casos se vincula con desnutrición grave, sepsis y complicaciones quirúrgicas.

Las infecciones peritoneales por hongos casi siempre son provocadas por *Candida*. Su manejo es difícil (anfotericina B), y son indicación de cambio de catéter de diálisis para erradicar la infección. Otras indicaciones para cambiar el catéter de diálisis (el tipo Tenckhoff es en la actualidad el más utilizado) son peritonitis recurrente sin causa identificable; peritonitis secundaria a colonización del catéter o infección del sitio de salida; infección o absceso del túnel; fugas tardías y recurrentes de la diálisis en la pared abdominal; peritonitis fúngica y micótica; perforación intestinal con peritonitis por múltiples microorganismos; dolor abdominal intenso durante el procedimiento de diálisis; rotura accidental de la continuidad del catéter; obstrucción del catéter o migración de éste cuando se acompaña de mal funcionamiento (flujos de entrada o salida lentos o escasos).

Por último, se considera que la diálisis peritoneal es el tratamiento de elección para pacientes en ambos extremos de la vida con uremia, diabetes, cardiopatía, coagulopatía importante y limitaciones por acceso vascular o por la distancia al centro hospitalario, así como en casos de insuficiencia renal posiblemente reversibles.

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA Y UREMIA

Eventualmente, el paciente urémico debe someterse a intervención quirúrgica, ya sea para instalación de fístula arteriovenosa o catéter de diálisis peritoneal, o para cualquier otro tipo de intervención. La insuficiencia renal aumenta el riesgo de complicaciones perioperatorias relacionadas con cuatro factores: hiperpotasemia, acidosis metabólica, hipertensión arterial y uremia. El deterioro o disminución de la reserva de la función renal no aumenta por sí solo el riesgo quirúrgico, a no ser que se encuentre vinculado con otro factor de riesgo; sin embargo, el evento quirúrgico sí puede provocar mayor deterioro o disminución de la reserva funcional renal si no se manejan en forma adecuada los líquidos y los medicamentos perioperatorios. En lo posible, deben evitarse medicamentos posiblemente nefrotóxicos y la hipoperfusión renal prolongada.

Es importante definir si se debe o no se debe realizar tratamiento prequirúrgico con diálisis en el paciente urémico; las indicaciones para efectuar diálisis preoperatoria son acidosis metabólica con pH menor de 7.2, hiperpotasemia mayor de 6.5 meq/L, hipervolemia (anasarca, insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial severa), síndrome urémico (encefalopatía, náuseas, vómito, diarrea, escarcha) y creatinina mayor de 10 mg/100 ml en insuficiencia renal crónica (mayor de 5 mg/100 ml en insuficiencia renal aguda).

En intervenciones quirúrgicas electivas se recomienda que el paciente tenga un hematocrito mínimo de 30 con hemoglobina de 10 g, se ajuste el tratamiento antihiperten-

En el paciente urémico candidato a cirugía se debe definir si se realiza o no se realiza tratamiento prequirúrgico de diálisis

sivo y se corrija la hemostasia cuando lo amerite. Debe prescindirse de hipnóticos. En el transoperatorio se requiere vigilancia continua electrocardiográfica, de la presión arterial y de la presión venosa central, así como de química sanguínea, electrolitos séricos y gasometría arterial, según el tipo de cirugía y su duración. No deben usarse grandes cantidades de soluciones salinas. En la fase posoperatoria es necesario valorar el requerimiento de diálisis.

TRASPLANTE RENAL

El trasplante renal se ha convertido de tratamiento experimental en una alternativa bien establecida para los pacientes con insuficiencia renal comprobada

En los últimos dos a tres decenios, el trasplante renal se ha convertido de tratamiento experimental en una alternativa bien establecida para los pacientes con insuficiencia renal terminal. El trasplante renal exitoso ofrece al paciente las mejores posibilidades de rehabilitación y de reasumir una vida normal, pues restituye por completo las funciones del riñón y desaparecen la uremia y casi todas sus complicaciones.

A pesar de los avances más recientes, el trasplante de riñón aún tiene limitaciones y el éxito no se alcanza en 100% de los pacientes; además, no está libre de complicaciones. La supervivencia de injerto y paciente dependen de varios factores, sobre todo la fuente de donación; en la actualidad se informa supervivencia de los injertos a un año hasta de 95% en receptores de donador vivo; en injertos provenientes de cadáver, la tasa es de 80 a 85%. Los informes varían según el centro de referencia y de trasplante, el esquema de inmunosupresión, la enfermedad original y otros factores; algunos refieren supervivencia tanto de injertos como de pacientes mayor de 70% a cinco años.

El trasplante al parecer es la mejor alternativa de tratamiento para el paciente con uremia crónica y sus costos son iguales o incluso menores que los informados para otras medidas terapéuticas

El trasplante renal es quizá la mejor alternativa de tratamiento para el paciente con uremia crónica, y su costo a corto, mediano y largo plazos es similar o incluso menor que el del tratamiento con diálisis; sin embargo, está condicionado por varios factores: requiere personal y equipo multidisciplinario especializados, así como recursos específicos para la obtención de resultados óptimos, y por la escasez de donantes en los programas de trasplante, algunos pacientes tienen que esperar durante años un donador, o incluso morir en el transcurso de este proceso.

El posible receptor de un injerto renal debe reunir ciertos requisitos, como enfermedad renal terminal sin componente potencialmente reversible; determinación de la ausencia de infección que se pueda exacerbar con la inmunosupresión, y sin evidencia de enfermedad maligna activa. Antes del trasplante debe realizarse valoración psiquiátrica y psicológica (en el trasplante de donador vivo la evaluación debe comprender al donador y la relación donador-receptor) para establecer el grado de motivación y descartar dependencias a alcohol u otras sustancias, ya que el abandono o seguimiento deficiente del tratamiento es causa importante de pérdida de injerto a largo plazo.

La edad del posible receptor puede ser una condicionante para incluirlo o no en el protocolo de trasplante. Los límites en este sentido varían de acuerdo con el tipo de hospital y la experiencia del equipo de trasplantes; cada día se amplían más, y hoy el límite es superior a 50 o 60 años en promedio. La etiología de la insuficiencia renal puede ser una limitante en casos específicos o en algunos centros, de acuerdo con la experiencia del equipo; sin embargo, la opinión actual de que no es contraindicación de trasplante es casi generalizada.

Se debe valorar de manera integral al posible receptor de injerto renal para establecer su estado cardiovascular y el riesgo quirúrgico; además, es necesario descartar, tratar o corregir quirúrgicamente ciertos trastornos antes del trasplante, como enfermedad acidopéptica o diverticular, poliquistosis renal, pielonefritis crónica por reflujo o alteraciones anatómicas de vías urinarias, que después del trasplante podrían traducirse en complicaciones importantes a corto o largo plazo. Por otra parte, en pacientes con enfermedades inmunitarias, como síndrome de Goodpasture, se recomienda esperar a que las titulaciones de anticuerpos anti-membrana basal glomerular sean negativos antes de realizar el trasplante. En caso de nefropatía lúpica se recomienda retardar el trasplante mientras existan datos de actividad lúpica. En términos generales, se sugiere una espera de seis a 12 meses con tratamiento de diálisis antes de realizar el trasplante si se sospecha que el origen de la nefropatía es autoinmunitario.

En los candidatos a trasplante debe establecerse el estado serológico para citomegalovirus, hepatitis y virus de inmunodeficiencia humana, ya que estas infecciones

pueden complicar o contraindicar el procedimiento (también es importante determinar estas serologías en los posibles donadores, por el riesgo de transmisión de la enfermedad mediante el injerto).

Antes del trasplante debe establecerse la histocompatibilidad del antígeno de leucocitos humanos entre donador y receptor, además de efectuar prueba cruzada para descartar sensibilización del receptor contra algún antígeno del donador, lo cual podría ocasionar rechazo hiperagudo. Aunque se ha establecido que una prueba cruzada positiva es contraindicación de trasplante, el grado de compatibilidad entre donador y receptor aún es controvertido como pronóstico a largo plazo y para selección de donador y receptor. Por lo común se acepta que si la pareja comparte compatibilidad idéntica la supervivencia es mayor, y tanto el riesgo de rechazo como el requerimiento de inmunosupresión son menores; esto ha inducido a ciertos grupos a manejar la selección de receptores de injerto de cadáver de acuerdo con un banco de órganos basado en la determinación de HLA. En cambio, otros grupos no atribuyen tal importancia a la histocompatibilidad, y destacan los extraordinarios resultados obtenidos con el uso de ciclosporina.

Deben realizarse pruebas serológicas para citomegalovirus, hepatitis y VIH, pues estas infecciones pueden complicar o contraindicar el trasplante

Complicaciones

Las principales complicaciones del trasplante renal son el rechazo y las infecciones. El injerto produce en el receptor una reacción inmunitaria, tanto humoral como celular, por activación específica de clones de linfocitos citotóxicos y colaboradores dirigida hacia los antígenos de histocompatibilidad tipo I y II del donador. Para evitar esta respuesta, desde horas antes del acto quirúrgico se administra al receptor una serie de medicamentos que bloquean la respuesta inmunitaria, principalmente corticoides, azatioprina y ciclosporina.

Las principales complicaciones del trasplante renal son el rechazo y las infecciones

Corticoides

Tienen importante efecto antiinflamatorio y bloquean la liberación de interleucinas 1, 2 y 6. Sus efectos secundarios son riesgo elevado de infecciones, retraso en la cicatrización, hipertensión, hiperglucemia, disminución del crecimiento y necrosis aséptica, sobre todo de cadera.

Los corticoides se utilizan de manera crónica para evitar el rechazo, pero también constituyen el tratamiento de elección para combatir el rechazo agudo junto con los anticuerpos monoclonales.

Los corticoides se utilizan en forma crónica para evitar el rechazo, y junto con los anticuerpos monoclonales para combatir el rechazo agudo

Azatioprina

Inhibe la síntesis de DNA y RNA, así como la proliferación promitótica. Sus efectos secundarios incluyen supresión de la médula ósea, linfopenia, trombocitopenia, megaloblastosis, colestasis hepática, alopecia e incremento del riesgo de neoplasia.

Ciclosporina

Bloquea la activación de interleucina-2 e inhibe tanto la proliferación de células T como la liberación de interferón gamma e interleucinas 4 y 5. Posiblemente sea nefrotóxica y hepatotóxica; además, puede generar hiperplasia gingival, hipertensión, hirsutismo, temblor distal y neurotoxicidad, así como aumentar el riesgo de infección.

El uso de estos medicamentos sensibiliza al paciente a infecciones que pueden amenazar su vida, y en algunos casos puede ser muy difícil encontrar el equilibrio entre evitar el rechazo al injerto mediante inmunosupresión adecuada y mantener al paciente libre de infecciones.

Puede ocurrir rechazo agudo a pesar del tratamiento inmunosupresor. Cuando aparece, debe manejarse con dosis altas de esteroides administrados en periodos breves, lo

cual aumenta el riesgo de infección. En ocasiones el diagnóstico de rechazo quizá no sea muy evidente, lo cual retrasa el tratamiento y da lugar a mayor deterioro de la función renal.

Las manifestaciones clínicas de rechazo pueden ser fiebre, dolor del injerto, disminución de volumen urinario, edema, hipertensión y aumento de la creatinina, pero en ocasiones son mínimas y es necesario descartar otras causas de falla renal, como nefrotoxicidad por medicamentos (ciclosporina); se puede requerir biopsia del injerto para apoyar el diagnóstico de rechazo.

Algunos autores recomiendan el siguiente procedimiento cuando se detecta disfunción del injerto renal:

- a. Si hay datos clínicos francos de rechazo, niveles séricos bajos de ciclosporina o ambos, se debe iniciar tratamiento antirrechazo; si no hay reacción adecuada se realizará biopsia del injerto.
- b. Si los niveles séricos de ciclosporina son normales o bajos, y no hay datos clínicos de rechazo, se debe efectuar biopsia de primera intención, y según los resultados, ajustar la dosis de ciclosporina o iniciar tratamiento antirrechazo.
- c. Si el paciente no presenta datos clínicos de rechazo y los niveles séricos de ciclosporina son altos, se recomienda disminuir la dosis de este fármaco; si no hay respuesta, es necesario realizar biopsia renal y valorar el tratamiento antirrechazo.

Infecciones

las complicaciones del trasplante a largo plazo por lo general son cardiovasculares, hepáticas y neoplásicas

Las complicaciones del trasplante después de cinco años por lo general son cardiovasculares, hepáticas y neoplásicas. Sin embargo, la complicación de mayor riesgo y más frecuente es la infección, que se puede clasificar de acuerdo con el periodo postrasplante.

Primer periodo

Abarca el primer mes posterior al trasplante. Las infecciones pueden ser básicamente de dos tipos: relacionadas con la intervención quirúrgica (infecciones urinarias, de herida quirúrgica, neumonía por aspiración, etc.) e infecciones secundarias a transfusiones previas a la operación (hepatitis B y C). En este periodo son raras las infecciones por microorganismos oportunistas.

Segundo periodo

Abarca del primero al sexto meses posoperatorios. Es el periodo con mayor riesgo de infección oportunista, ya que el paciente se encuentra en el nivel máximo de inmunodepresión (este estado de inmunosupresión intensa se repite después de los episodios de rechazo agudo que se tratan con dosis altas de esferoides, anticuerpos monoclonales o ambos). Pueden ocurrir infecciones por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, que agravan el estado de inmunodepresión. Son típicas las infecciones por *Pneumocystis carinii*, *histaria monocytogenes*, *Cryptococcus*, *Nocardia*, *Toxoplasma* y otros microorganismos.

En este periodo también pueden desarrollarse infecciones urinarias que provocan pielonefritis del injerto y bacteriemia; para corregirlas se recomiendan tratamientos prolongados con sulfas o ciprofloxacina.

Tercer periodo

Abarca desde los seis meses después del trasplante en adelante. En esta etapa por lo general ocurren infecciones similares a las que se presentan en la comunidad. Se pueden observar secuelas o progresión de infecciones crónicas, como coriorretinitis por citomegalovirus, hepatitis progresiva y neoplasias relacionadas con infecciones virales; en pacientes con escasa función del injerto que se han sometido a dosis altas de inmunosupresión se observan infecciones oportunistas.

El alto riesgo de infección y la posibilidad de reiniciar la diálisis han modificado la agresividad en el tratamiento de episodios de rechazo agudo, por lo que la mortalidad de estos casos ha disminuido.

Por último, la principal causa de pérdida del injerto renal es el rechazo crónico, fenómeno aún no bien comprendido que en la actualidad carece de tratamiento específico. La recidiva de la enfermedad original, y con menor frecuencia las glomerulopatías *de novo*, dan lugar a pérdida del injerto.

El rechazo crónico es la principal causa de pérdida del injerto renal y aún no hay tratamiento específico al respecto

LECTURAS RECOMENDADAS

- Akmal M, Sawelson S, Karubian F. The prevalence and significance of occult blood loss in patients with predialysis advanced chronic renal failure, or receiving dialytic therapy. *Clin Nephrol* 1994;42(3):198.
- Bruce R, Williams L, Cundy T. Rate of progression to end-stage renal failure in nephropathy secondary to type I and type II diabetes mellitus. *Aust N Z J Med* 1994;24(4):390.
- Fliser D, Schroter M, Neubeck M, et al. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994;46(2):482.
- Gonzalo A, Gallego A, Rivera M, et al. Progression of renal failure in chronic primary glomerular diseases. *Nephron* 1994;68(1):32.
- Greaves SC, Gamble GD, Collins JF, et al. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1994;24(5):768.
- Hannedouche T, Landais P, Goldforb B, et al. Randomized controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 1994;309(6958):833.
- Kaysen GA. Hyperlipidemia of chronic renal failure. *Blood Purif* 1994; 12(1):60.
- Kelly CS. T cell function in chronic renal failure and dialysis *Blood Purif* 1994; 12(1):36.
- Li PK, Wong AY, Leung CB, et al. Use of home automated intermittent peritoneal dialysis in the treatment of end stage renal failure. *Int Urol Nephrol* 1994;26(3):353.
- Lu KC, Shieh SD, Li BL, et al. Rapid correction of metabolic acidosis in chronic renal failure: effect on parathyroid hormone activity. *Nephron* 1994;67(4):419.
- Roth D, Smith RD, Schulman G, et al. Effects of recombinant erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994;24(5):777.
- Russo D, Minutolo R, Andreucci VE. Role of loop diuretic in chronic renal failure. *Cardiology* 1994;84(supl 12):162.
- Swan SK. Diuretics strategies in patients with renal failure. *Drugs* 1994;48(3):380.

85 ■ Insuficiencia renal aguda

Julián MacGregor Gooch

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda es una entidad clínica, por lo general reversible, caracterizada por súbita o rápida disminución de la filtración glomerular y la retención de productos de degradación del nitrógeno. En el estudio clínico de estos pacientes se deben considerar factores de riesgo y causales (algunos previsible o susceptibles de corrección), que se pueden dividir en tres grandes grupos: prerrenales, renales y posrenales.

Este trastorno se presenta en 5% de los pacientes hospitalizados y hasta en 50% de los internados en unidades de cuidados intensivos; puede cursar en forma asintomática y detectarse sólo por estudios de química sanguínea que muestran aumentos transitorios y moderados de azoados, o manifestarse con síndrome urémico franco y oliguria (volumen urinario menor de 400 ml/día) en otro 50% de los casos.

En 5% de los pacientes hospitalizados y hasta en 50% de los internados en unidades de cuidados intensivos aparece insuficiencia renal aguda

ETIOLOGÍA

La insuficiencia renal aguda puede ser una complicación de una amplia gama de entidades patológicas. La mortalidad dependerá sobre todo de la enfermedad fundamental y la

La insuficiencia renal aguda puede ser una complicación de múltiples entidades patológicas y la mortalidad dependerá sobre todo de la enfermedad inicial y la gravedad del daño renal

gravedad del daño renal. En el cuadro 85-1 se anotan las causas más frecuentes de este trastorno, de acuerdo con su mecanismo etiopatogénico: prerrenal o por hipoperfusión renal (55% de los casos); renal o parenquimatoso (40%), y posrenal u obstructivo (5% de las situaciones).

DIAGNOSTICO

En el estudio inicial del paciente urémico (malestar, debilidad, náuseas, vómito, prurito, pericarditis, encefalopatía e incluso convulsiones) el clínico debe distinguir entre tres tipos básicos de insuficiencia renal: insuficiencia renal reversible, necrosis tubular aguda e insuficiencia renal crónica. Esta diferenciación es importante, ya que puede definir tanto el pronóstico como la terapéutica. Por ejemplo, la insuficiencia renal crónica causa daño renal irreversible y por lo general se acompaña de secuelas como neuropatía y osteodistrofia, que ameritan tratamiento médico estricto o sustitutivo, en tanto que hay casos de insuficiencia renal reversibles o parcialmente reversibles con tratamiento médico adecuado y oportuno (como nefropatía lúpica o rechazo agudo de injerto renal, que se revierte con terapéutica inmunosupresora, como esteroides, anticuerpos monoclonales, ciclofosfamida, etc.). Por otra parte, los casos de necrosis tubular aguda por lo general son reversibles, incluso espontáneos, y requieren sólo tratamiento de sostén y con cierta frecuencia terapéutica de sustitución transitoria.

Cuadro 85-1. Causas de insuficiencia renal aguda

CAUSAS PRERRENALES

Depleción de volumen

Hemorragia, pérdida intestinal de líquidos, pérdida renal de sal, diabetes insípida, quemaduras, dermatitis exudativas

Causas cardiovasculares

Insuficiencia cardíaca, taponamiento, arritmia, embolia pulmonar aguda, crisis hipertensiva, vasodilatación sistémica

Redistribución de líquidos

Sepsis, edema, ascitis, pancreatitis, peritonitis, rabdiomiólisis

CAUSAS RENALES Y PARENQUIMATOSAS

Vasculares

Compresión por tumor, hemorragia, absceso o fibrosis

Oclusión por émbolo, trombosis, aterosclerosis, aneurisma disecante, vasculitis, síndrome de hiperviscosidad, embolia gaseosa, otros

Tubulares

Isquemia, fármacos, metales pesados, toxinas, sepsis, pigmentos, medios de contraste, enfermedades hepáticas y cristales (ácido úrico, fosfato de calcio)

Intersticiales

FÁRMACOS

Penicilina, cefalosporinas, sulfas, rifampicina, fenitoína, alopurinol, diuréticos, captopril

INFECCIONES

Neumococo, estafilococo, salmonela, *Corynebacterium*, leptospira, citomegalovirus, candidiasis

INFILTRATIVA

Linfoma, sarcoidosis, leucemia

Glomerular

Glomerulonefritis rápidamente progresiva, coagulación intravascular diseminada, toxemia, lupus eritematoso generalizado, púrpura trombótica trombocitopénica, radiación, hipertensión acelerada, rechazo al trasplante renal

CAUSAS POSRENALES

Obstrucción intrínseca

Cálculos, papilas necróticas, trombos, tumores, estenosis, infecciones

Obstrucción extrínseca

Tumor, fibrosis retroperitoneal, hematoma, ascitis, embarazo, hiperplasia prostática, prolapso uterino

Obstrucción funcional

Vejiga neurogénica

En la evaluación del paciente, el clínico debe buscar enfermedades o causas predisponentes de nefropatía (hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías, depleción de volumen intravascular), así como exposición a medicamentos o drogas. En el examen físico se debe poner especial atención a las presiones arterial y venosa central; al fondo de ojo y al área cardíaca; a signos de esplenomegalia y dolor en la fosa renal; a la palpación de globo vesicular y tamaño de la próstata.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Los exámenes de laboratorio deben incluir análisis general de orina, química sanguínea, electrolitos séricos, ácido úrico, así como electrolitos y creatinina urinarios; también cultivo de sangre y orina. Estos exámenes se complementan con pruebas inmunológicas.

Los estudios de gabinete e imagen son útiles para determinar el tamaño de los riñones; si son normales o tienen mayor volumen suelen indicar reversibilidad del padecimiento, en tanto que las imágenes que sugieren riñones pequeños indican patología crónica y por lo general irreversible. Esto se puede evaluar mediante placa simple de abdomen, ultrasonido renal o ambos métodos. La tomografía axial computada y el ultrasonido son los estudios más adecuados para descartar nefropatías obstructivas. La arteriografía renal puede ser útil cuando se sospecha enfermedad vascular. Por último, si no se tiene certeza diagnóstica es necesario realizar biopsia renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La insuficiencia renal aguda tiende a presentarse con inicio abrupto y recuperación lenta y gradual que puede llevar a la curación espontánea en días o semanas. Lo clásico es que ocurran fases de oliguria y después de poliuria, de distinta duración según la gravedad del daño. La anuria completa sugiere uropatía obstructiva, necrosis cortical aguda, oclusión bilateral de arterias renales o glomerulonefritis rápidamente progresiva, en tanto que la insuficiencia renal aguda secundaria a medicamentos no suele presentar alteraciones del volumen urinario.

AZOEMIA PRERRENAL

La azoemia prerrenal es una respuesta fisiológica a depleción intensa de volumen, insuficiencia cardíaca congestiva o sepsis, en la que aumenta la resorción tubular de agua y sodio. En determinadas circunstancias, la falla prerrenal puede proteger al túbulo del daño que produce la depleción de energía. La disminución vinculada de la filtración glomerular da lugar a menor filtración de derivados nitrogenados, lo que se traduce en aumento de los niveles séricos de urea y creatinina. Cuando esta hipoperfusión renal persiste, ocurre daño isquémico (necrosis tubular aguda), proceso que puede acelerarse si el paciente recibe medicamentos nefrotóxicos. Si la hipoperfusión se corrige a tiempo, mejora la función renal y se evita la necrosis tubular.

En estas condiciones, las prostaglandinas y el óxido nítrico influyen en el grado de vasoconstricción renal. En el paciente con sepsis, los inhibidores de la síntesis del óxido nítrico pueden revertir tanto la vasoconstricción renal como las anormalidades características del sistema cardiovascular. Se considera que en un futuro cercano estos agentes tendrán aplicación en el tratamiento de insuficiencia renal por sepsis, aunque por el momento los resultados no son alentadores.

En modelos animales, la glicina, el péptido natriurético auricular, los factores de crecimiento y los antagonistas de los receptores de endotelina A han mostrado ciertos efectos benéficos en la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal aguda, pero hasta el momento no tienen aplicación clínica.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA PARENQUIMATOSA

La necrosis tubular aguda es en gran medida la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda (cerca de 70% de los casos); por ello algunos autores usan de manera

La necrosis tubular aguda es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda, por lo que algunos autores usan de manera indistinta los términos insuficiencia renal aguda y necrosis tubular aguda

la isquemia y la hipoperfusión afectan la filtración glomerular por reducción de flujo y filtrado glomerulares; obstrucción del flujo urinario en los túbulos por células y residuos tubulares, y por escape del filtrado a través del túbulo isquémico

indistinta los términos insuficiencia renal aguda y necrosis tubular aguda, lo cual no es correcto en sentido estricto, ya que hasta 30% de los casos de insuficiencia renal aguda no cursan con necrosis tubular aguda.

Las causas más comunes de insuficiencia renal aguda son isquémicas y nefrotóxicas, y ambas producen necrosis tubular aguda. Según se ha mencionado, las causas prerrenales no corregidas pueden evolucionar a insuficiencia renal aguda isquémica, que se presenta con mayor frecuencia después de cirugía cardiovascular, hemorragia, sepsis, traumatismos y deshidratación; también se puede relacionar con tratamientos a base de inhibidores de ciclooxigenasa e inhibidores de la ECA.

La isquemia y la hipoperfusión afectan la filtración glomerular por los siguientes mecanismos: a) reducción de flujo y filtrado glomerulares; b) obstrucción del flujo urinario en los túbulos por células y residuos tubulares, y c) escape del filtrado a través del túbulo isquémico.

La filtración glomerular depende del flujo, y la vasoconstricción intrarrenal la altera y compromete la oxigenación renal. La hipoperfusión renal produce isquemia de las células de los túbulos renales (sobre todo en la porción terminal de los túbulos proximales), las cuales pueden sufrir esa alteración porque requieren oxígeno para la síntesis de ATP, el cual no pueden generar por vía anaerobia. La isquemia puede producir alteraciones energéticas y en el transporte de iones (reducción de ATP, inhibición del transporte activo de sodio y otros solutos, regulación alterada del volumen intracelular, aumento de calcio intracelular, formación de radicales libres y peroxidación de lípidos en la membrana), así como en la integridad de la membrana, lo que causa necrosis celular.

El epitelio tubular necrótico permite la fuga de solutos filtrados, como urea y creatinina, lo que reduce la eficacia de la filtración glomerular. Además, la obstrucción tubular por células necróticas aumenta la presión intratubular y altera aún más dicha filtración. Las alteraciones en el aporte distal de sal estimulan a su vez la constricción de la arteriola aferente, lo que compromete todavía más la perfusión y la filtración glomerular.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA NEFROTOXICA

Los riñones son muy sensibles a la agresión por tóxicos por su alto flujo sanguíneo (cercano a 25% del gasto cardíaco) y su gran capacidad para concentrar toxinas en médula y células epiteliales. La toxicidad de los fármacos es mediada sobre todo por su capacidad para producir daño directo a las células tubulares y por las alteraciones que producen en la circulación intrarrenal.

La insuficiencia renal aguda por nefrotóxicos por lo general es reversible y no oligúrica, aun cuando los niveles séricos de creatinina se mantengan elevados durante meses. La extensión del daño renal se relaciona con los niveles séricos y la dosis acumulada del fármaco, pero también depende de factores predisponentes como hipoperfusión renal, nefropatía previa, depleción de potasio, uso concomitante o reciente de otros nefrotóxicos, edad avanzada y enfermedad hepática, entre otros.

Aunque el mecanismo del daño renal se ha definido con claridad, se sabe que la hemólisis y la rhabdólisis pueden causar insuficiencia renal aguda en casos de lesiones traumáticas por aplastamiento, isquemia hística (p. ej., insuficiencia arterial), convulsiones, ejercicio excesivo, golpe de calor, sepsis y reacciones por transfusión.

Los cambios anatomopatológicos en la insuficiencia renal aguda son variados. En los casos isquémicos es típico encontrar necrosis focal del epitelio tubular de predominio tubuloproximal, así como pigmentación, mucoproteínas, cilindros, células y restos celulares que ocluyen la luz de los túbulos. En los casos de nefrotoxicidad, la necrosis es menos notoria y es raro el desprendimiento epitelial; las biopsias normales no son raras en estos casos.

La insuficiencia renal aguda, ya sea isquémica o nefrotóxica, pasa por tres etapas:

Fase de inicio. Abarca desde el inicio de la agresión isquémica o tóxica hasta el establecimiento de la insuficiencia renal aguda.

Fase de mantenimiento. La filtración glomerular está reducida y pueden ocurrir manifestaciones metabólicas de insuficiencia renal aguda (su duración es de una a dos semanas, en promedio).

id insuficiencia renal aguda por nefrotóxicos de ordinario es reversible y no oligúrica. La extensión del daño renal se relaciona con los niveles séricos y la dosis acumulada del fármaco, y también con factores predisponentes como hipoperfusión renal, nefropatía previa, depleción de potasio, uso concomitante o reciente de otros nefrotóxicos, edad avanzada y enfermedad hepática

En casos isquémicos de insuficiencia renal aguda suele encontrarse necrosis focal del epitelio tubular de predominio tubuloproximal, así como pigmentación, mucoproteínas, cilindros, células y restos celulares que ocluyen la luz de los túbulos

Fase de recuperación. Se regeneran las células tubulares y se recupera la filtración glomerular. Como complicación puede aparecer la fase poliúrica, por retención de sodio, solutos y agua durante las fases previas; asimismo, por uso de diuréticos y retraso de la recuperación de resorción a nivel tubular en relación con la recuperación de la filtración glomerular.

Cabe recordar que hay otras enfermedades, además de la necrosis tubular aguda, que pueden causar insuficiencia renal aguda. Estos trastornos afectan la vascularización renal, los glomérulos o el intersticio; p. ej., fenómenos trombóticos, aterosclerosis, vasculitis aguda, síndrome hemolítico urémico, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica, toxemia, esclerodermia, rechazo de aloinjerto renal.

También es importante mencionar que diversos fármacos pueden causar nefritis intersticial alérgica sin necrosis tubular aguda, como penicilina, cefalosporinas, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos y captopril, entre otros.

En algunos casos puede resultar difícil distinguir insuficiencia renal aguda de azoemia prerrenal (y a veces posrenal) por sus manifestaciones clínicas. En ocasiones es útil calcular algunos índices de función renal para establecer el diagnóstico diferencial, y quizá los más fidedignos sean la fracción excretada de sodio (menor de 1 % en falla prerrenal y mayor de 1 % en insuficiencia renal aguda) y el índice de insuficiencia renal (mayor de 1% en falla prerrenal y menor de 1 % en insuficiencia renal) (cuadro 85-2). El examen general de orina también es útil para el diagnóstico diferencial; en la azoemia prerrenal, el sedimento no tiene células y contiene cilindros hialinos; en la falla posrenal tampoco tiene células, pero en ocasiones hay piuria o hematuria.

En la insuficiencia renal aguda es frecuente la presencia de cilindros granulosos pigmentados en el sedimento urinario, además de cilindros con células epiteliales. Esto sugiere necrosis tubular aguda, que se puede acompañar de hematuria y proteinuria moderadas (menos de 1 g/día); una proteinuria mayor significa daño glomerular, que también se puede acompañar de cilindros hemáticos y cilindros granulosos no pigmentados en el sedimento urinario.

AZOEMIA POSRENAL

Se caracteriza por obstrucción urinaria (anatómica o funcional) que provoca anuria, oliguria o poliuria. En casos de anuria se debe distinguir entre obstrucción ureteral bilateral completa, necrosis cortical bilateral y oclusión bilateral de arterias renales.

La obstrucción ureteral bilateral parcial o unilateral en aloinjerto renal se manifiesta por azoemia y poliuria u oliguria y poliuria.

Los antecedentes de poliuria, hematuria, cólico renal o disminución de la fuerza del calibre de la micción pueden sugerir azoemia posrenal. La corrección temprana de la obstrucción puede evitar el daño renal, pero en caso de retrasarse, el daño puede ser variable e incluir daño tubular o hidronefrosis con daño irreversible. El ultrasonido es un excelente recurso no invasivo para el diagnóstico de este tipo de trastornos, con sensibilidad hasta de 90%. En algunos casos (sobre todo en trasplante renal) es necesario utilizar pielografía retrógrada para lograr mayor certeza diagnóstica.

Al inicio, la uropatía obstructiva incrementa la presión tubular, lo que provoca reducción de la presión glomerular transcápsular y la filtración glomerular. Después se produce vasoconstricción renal y mayor disminución de la filtración glomerular, aunque se corrija la presión tubular.

Los antecedentes de poliuria, hematuria, cólico renal o disminución del calibre de la micción pueden sugerir azoemia posrenal; la corrección temprana de la obstrucción puede evitar el daño renal, pero en caso de retrasarse, el daño puede ser variable e incluir daño tubular o hidronefrosis con daño irreversible

Cuadro 85-2. índices de función renal (fórmulas)

Fracción excretada de sodio	Índice de insuficiencia renal
$\frac{\text{Una} \times \text{Per}}{\text{Pna} \times \text{Ucr}} \times 100$	$\frac{\text{U Na}}{\text{U Cr/P Cr}}$

TRATAMIENTO MEDICO NO DIALITICO

Primera etapa

Consiste en detectar pacientes con alto riesgo de necrosis tubular aguda (como ancianos, diabéticos y sujetos con aterosclerosis grave o cualquier tipo de nefropatía preexistente) y prevenir o evitar agresiones que puedan desencadenar insuficiencia renal aguda.

Se recomienda efectuar expansión preoperatoria del volumen intravascular, administrar medicamentos nefrotóxicos o ambos procedimientos; valorar el uso de furosemida, así como la reposición del volumen urinario para evitar depleción de volumen; ajustar las dosis de medicamentos potencialmente nefrotóxicos de acuerdo con la función renal y la edad del paciente; evitar en lo posible la vinculación de medicamentos nefrotóxicos y no olvidar que esta nefrotoxicidad puede ser menor si el fármaco se administra durante la noche.

minimización del daño

La fase inicial de la insuficiencia renal aguda abarca desde el establecimiento del daño hasta el aumento significativo de la concentración sérica de creatinina; en ese momento, la gravedad de la lesión determinará la presentación de oliguria y poliuria.

La fase inicial de la insuficiencia renal aguda abarca desde el establecimiento del daño hasta el aumento significativo de la concentración sérica de creatinina, momento en que la gravedad de la lesión determinará la presentación de oliguria y poliuria. La circunstancia de que la lesión no sea del todo aparente al principio y se pueda extender con el paso de los días, es un dato que sugiere que la intervención temprana puede impedir la aparición de insuficiencia renal aguda o daño celular tubular irreversible.

El objetivo inicial consiste en descartar que la insuficiencia renal aguda sea secundaria a trastornos corregibles, como depleción de volumen o uropatía obstructiva. Una vez descartadas estas causas, la atención se debe orientar a restaurar la perfusión renal y el flujo urinario, así como a preservar la integridad del epitelio tubular, para lo cual se recomienda el siguiente procedimiento: a) administración de soluciones salinas; b) uso de manitol y solución glucosada las 24 h posteriores a la agresión, seguidos de furosemida (240 mg en 30 mln por vía intravenosa) si se sospecha intolerancia a la carga de manitol (no se recomienda la administración repetida de manitol y furosemida; además, el manitol debe usarse con precaución en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, ya que su administración conjunta puede ocasionar insuficiencia renal aguda, aun sin daño renal previo), y c) uso de dopamina (0.5 a 2 mg/kg/mln por vía intravenosa) para promover vasodilatación (este fármaco es más efectivo cuando la concentración urinaria de sodio es baja).

Esta enfermedad también suele tratarse con agentes citoprotectores y antioxidantes, que han mostrado buenos resultados de manera experimental, así como en la preparación de soluciones de perfusión y preservación para disminuir el riesgo de necrosis tubular aguda en trasplantes renales (p. ej., bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la xantinoxidasa, análogos de prostaglandinas y péptido natriurético auricular).

FASE DE MANTENIMIENTO

Tratamiento de las complicaciones

BALANCE DE AGUA. Además de las pérdidas urinarias, el agua se pierde por difusión y evaporación a través de la piel y la respiración. Las pérdidas por lo común son de 0.5 a 0.6 ml/kg/h o alrededor de 850 a 1 000 ml/día en un adulto de 70 kg de peso sin fiebre. Si hay fiebre, las pérdidas aumentan 13% por cada grado centígrado. La generación de agua endógena proviene de la oxidación de proteínas (14 ml/100 g), grasas (107 ml/100 g) y carbohidratos (55 ml/100 g).

Sin reposición de carbohidratos, un varón de 70 kg quema 1 g de proteínas y 2 g de grasas/kg de peso, y genera 0.3 ml/kg/h o alrededor de 450 ml de agua en 24 h. El suplemento de carbohidratos (100 g) reduce 50% el metabolismo de las proteínas, con la consiguiente reducción en la producción de agua, aunque debe tomarse en cuenta que los suplementos adicionales de carbohidratos no reducen en gran medida el catabolismo de las proteínas.

Por tanto, para equilibrar la diferencia entre pérdidas insensibles y producción endógena de agua en un paciente afebril de 70 kg de peso, la ingestión diaria de agua se debe limitar a 400 ml más el equivalente del volumen urinario.

En estados hipercatabólicos, como infección intensa, traumatismo o intervención quirúrgica se produce mayor cantidad de agua por catabolismo aumentado de grasas y proteínas.

La hiponatremia que aparece en el curso de la insuficiencia renal aguda se debe en gran parte a que se ignora la producción de agua endógena y a la alta ingestión de agua. Conviene que el paciente pierda 200 a 300 g de peso diarios para prevenir el desarrollo de hiponatremia, sobre todo si hay aporte de líquidos parenterales sin ingestión de grasas y proteínas.

BALANCE DE SODIO. En pacientes con falla renal aguda, la ingestión excesiva de sodio produce expansión de volumen, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca congestiva. Por otro lado, la restricción excesiva de sodio y líquidos puede causar depleción de volumen intravascular e hipoperfusión renal, lo que podría impedir la recuperación del daño renal ya establecido. Desde el punto de vista clínico, la presencia incipiente de edema periférico descarta de manera razonable la posibilidad de hipovolemia.

La guía más adecuada para evaluar los requerimientos de sodio y el equilibrio de agua consiste en la variación diaria de peso corporal y el balance diario de ingreso y egreso de sodio. Una dieta de 2 g de sodio equivale a 87 meq del elemento, en tanto que una dieta de 2 g de cloruro de sodio equivale a 34 meq de sodio; por otra parte, la excreción urinaria de sodio de 50 meq/día se puede restituir con 1.15 g de sodio o 2.92 g de cloruro de sodio. Cabe recordar que un litro de solución salina a 0.9% contiene 0.9 g de cloruro de sodio o 154 meq de sodio y 154 meq de cloro.

BALANCE DE POTASIO. La liberación endógena de potasio equivale a 20 a 30 meq/día, cifra mayor a la capacidad de excreción si el volumen urinario disminuye; por tanto, la hiperpotasemia es un dato constante en pacientes con insuficiencia renal aguda y disminución del volumen urinario.

Por su posible cardiotoxicidad, la hiperpotasemia es una de las complicaciones más graves de la insuficiencia renal aguda. Sus manifestaciones electrocardiográficas al principio son onda T acuminada y acortamiento del intervalo QT; después, aplanamiento y desaparición de la onda P, alargamiento del intervalo PR, ensanchamiento del complejo QRS, arritmia ventricular, fibrilación y finalmente paro cardíaco.

En pacientes con insuficiencia renal aguda, el potasio de la dieta se debe restringir al contenido en las proteínas (1 meq de potasio por cada gramo de proteína). Se evitarán en lo posible medicamentos y compuestos que contengan este mineral. Es importante destacar que el aporte adecuado de carbohidratos reduce el catabolismo de las proteínas, y por tanto la liberación de potasio endógeno.

En casos de hiperpotasemia grave (valores séricos mayores de 6.5 meq/100 ml) se recomienda aplicación intravenosa lenta de 10 a 30 ml de gluconato de calcio a 10%; el riesgo de arritmia en pacientes tratados con digitálicos es elevado, por lo que la administración de gluconato debe ser aún más lenta y con vigilancia electrocardiográfica.

En pacientes con acidosis, el aumento del pH plasmático disminuye la hiperpotasemia en un lapso de 20 a 30 minutos. La administración de soluciones glucosadas a 20% con insulina de acción rápida (200 ml de solución glucosada con 1 UI por cada 4 g de glucosa) facilita la entrada de potasio a las células y disminuye la hiperpotasemia.

El kayexalato (resina de intercambio catiónico) también es útil para tratar la hiperpotasemia, por su efecto de movilización de potasio gastrointestinal.

BALANCE DE CALCIO. La hipocalcemia es común en pacientes con insuficiencia renal aguda, sobre todo en casos de rabdomiolisis e hiperfosfatemia; por lo general no produce tetania, pero la administración inadecuada de bicarbonato de sodio puede desencadenarla. Además, la hipocalcemia puede agravar la cardiotoxicidad de la hiperpotasemia. En casos de hiperpotasemia y tetania está indicada la corrección de la hipocalcemia; el tratamiento de elección es con gluconato de calcio.

La hipercalcemia en pacientes con hiperparatiroidismo y mieloma múltiple es un hallazgo frecuente durante la primera etapa de la insuficiencia renal aguda; también se puede encontrar en pacientes con insuficiencia renal aguda secundaria a rabdomiolisis durante la fase de recuperación. El tratamiento es con diálisis o con calcitonina subcutánea.

La hiponatremia que aparece durante la insuficiencia renal aguda se debe en gran parte a que se ignora la producción de agua endógena y a la alta ingestión de agua; conviene que el paciente pierda 200 a 300 g de peso/día para prevenir el desarrollo de hiponatremia, sobre todo si hay aporte de líquidos parenterales sin ingestión de grasas y proteínas

La hipocalcemia no suele producir tetania en pacientes con insuficiencia renal aguda, pero la administración inadecuada de bicarbonato de sodio puede desencadenarla

AFECCIÓN SISTÉMICA. Las manifestaciones extrarrenales de la insuficiencia renal aguda son semejantes a las encontradas en pacientes con uremia crónica (véase el capítulo 84, *Insuficiencia renal crónica*). No obstante, por su frecuencia y alta mortalidad cabe mencionar sus complicaciones infecciosas, gastrointestinales y cardiopulmonares.

Las infecciones son comunes en sujetos con insuficiencia renal aguda; aunque en la actualidad pueden detectarse y tratarse en etapa temprana, aun son causa directa o indirecta de muerte; su frecuencia es mayor en pacientes con insuficiencia renal aguda posoperatoria (sobre todo por cirugía abdominal) y después de traumatismos.

Las infecciones de vías urinarias se hallan entre las de mayor riesgo por la dificultad que tienen de lograr niveles terapéuticos del antimicrobiano, lo que facilita la aparición de septicemia. Por ello hay que realizar con sumo cuidado la cateterización urinaria de estos pacientes. La infección broncopulmonar es otra complicación grave en pacientes con insuficiencia renal aguda; se debe buscar de manera intencional, ya que puede enmascarse o confundirse con congestión o edema pulmonar, sobre todo en sujetos con oliguria importante.

La posible nefrotoxicidad de los antimicrobianos no debe limitar el tratamiento de infecciones en pacientes con insuficiencia renal aguda (con ajuste de la dosis acorde con la función renal) por temor a agravar el daño renal, ya que si éste se encuentra plenamente establecido y en fase de mantenimiento, el riñón puede resistir de manera temporal un daño adicional.

La hemorragia del tubo digestivo es causa de alta morbimortalidad en pacientes con insuficiencia renal aguda; su frecuencia es mayor después de intervención quirúrgica o traumatismo, sobre todo cuando coexisten septicemia, insuficiencia respiratoria y alteraciones de la coagulación. Además de medicamentos bloqueadores de los receptores H_2 , se recomienda el uso de hemodiálisis profiláctica, pues según se ha observado, reduce la frecuencia y mortalidad de esta complicación. Por otra parte, se debe sospechar hemorragia digestiva cuando los pacientes en diálisis presentan mayores niveles séricos de urea y potasio.

La hipertensión y la insuficiencia cardíaca se relacionan a menudo con sobrecarga de líquidos; en presencia de estas alteraciones puede haber arritmias cardíacas, acidosis metabólica y desequilibrio hidroelectrolítico concomitante. En pacientes de edad avanzada o con otros factores de riesgo se debe considerar la posibilidad de infarto del miocardio. La pericarditis y el derrame pleural tienen menor ocurrencia que en lo pasado. Aunque no es muy frecuente, el taponamiento cardíaco puede causar inestabilidad hemodinámica; su presencia puede ser indicación de hemodiálisis, y en casos graves de pericardiocentesis.

FASE DE RECUPERACIÓN

Promoción de la recuperación

En la fase de recuperación, los pacientes oligúricos cursan con aumento gradual del volumen urinario sin incremento inicial de la filtración glomerular; esto último ocurre varios días después, igual que la recuperación de la función tubular. En pacientes sin oliguria no hay fase diurética, y la fase de recuperación se determina por la capacidad de concentrar orina y el incremento de la fracción de resorción de sodio.

Cuando la filtración glomerular aumenta a 7 ml/mln, la concentración sérica de creatinina se estabiliza, en tanto que los niveles de urea en suero se incrementan hasta que la filtración glomerular llega a 10 o 12 ml/mln; esto se debe a que la depuración de urea es de 40 a 60% con respecto a la de creatinina.

En ocasiones la recuperación de la filtración glomerular evoluciona con mayor lentitud que la prevista. Tal vez esto ocurra por depleción del volumen intravascular luego de reposición inadecuada de las pérdidas urinarias de sodio durante la fase diurética (poliúrica). Por ello conviene calcular la fracción de excreción de sodio para reponer de manera adecuada las pérdidas diarias de este elemento.

Es posible que la mejoría lenta de la filtración glomerular con función tubular recuperada se origine también por disminución del volumen intravascular, en este caso como resultado de ultrafiltración excesiva durante los tratamientos de diálisis.

TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN

El tratamiento de sustitución de la función renal brinda equilibrio homeostático de líquidos, electrolitos, acidobásico y nitrogenado. En consecuencia, debe considerarse el inicio de la sustitución renal cuando sea posible controlar con terapéutica convencional cualquiera de estos factores.

El tratamiento con diálisis, sus variedades e indicaciones se explican con amplitud en el capítulo 84, *Insuficiencia renal crónica*; aquí sólo se exponen las indicaciones más importantes de diálisis, como sobrecarga hídrica con insuficiencia cardíaca y edema pulmonar que no responden a tratamiento médico; pericarditis y derrame pericárdico con inestabilidad hemodinámica; anomalías electrolíticas, sobre todo hiperpotasemia con trastornos electrocardiográficos que no responde a tratamiento médico; acidosis metabólica grave; encefalopatía urémica; coagulopatía y complicaciones gastrointestinales.

Las modalidades de tratamiento más utilizadas son hemodiálisis, diálisis peritoneal y ultrafiltración; según las circunstancias, se pueden aplicar de manera intensiva mediante catéteres y equipos de uso agudo. Cuando la falla renal se prolonga más de ocho semanas, se debe considerar la posibilidad de daño irreversible, y deben tomarse medidas apropiadas para tratamiento crónico con diálisis; p. ej., colocación de catéter permanente para diálisis peritoneal o fístula arteriovenosa interna. Las pruebas de daño cerebral grave e irreversible, o de falla irreversible de algún otro órgano vital, pueden tomarse como parámetro para suspender el tratamiento de diálisis, de acuerdo con el estado general del paciente.

Las indicaciones para diálisis consisten en sobrecarga hídrica con insuficiencia cardíaca y edema pulmonar que no responden a tratamiento médico; pericarditis y derrame pericárdico con inestabilidad hemodinámica; anomalías electrolíticas, sobre todo hiperpotasemia con trastornos electrocardiográficos que no responde a tratamiento médico; acidosis metabólica grave; encefalopatía urémica; coagulopatía, y complicaciones gastrointestinales.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Andreas H. Bock pathogenesis of acute renal failure: new aspects. *Nephron* 1997;76:130.
- Blantz RC. Pathophysiology of pre-renal azoemia. *Kidney Int* 1998;53:512.
- Combi V, David S. Basic therapeutic requirements in the treatment of sepsis in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(supl 4):183.
- Cosentino F, Chaff C, Piedmonte M. Risk factors influencing survival in UCI in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(supl 4):179.
- Dixon BS, Anderson RJ. Non-oliguric acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1988;6:71.
- Fine LG, Orphanides C, Norman JT. Progressive renal disease: the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int* 1998;53(supl 65):74.
- Finn WF. Prevention of ischemic injury in renal transplantation *Kidney Int* 1990;37:171.
- Lieberthal W. Biology of acute renal failure. Therapeutic implications. *Kidney Int* 1997;52:1102.
- Schrier RW, Arnold PE, Van Patten VJ, et al. Cellular calcium in ischemic acute renal failure. Role of calcium entry blockers. *Kidney Int* 1987;32:313.
- Terzi F, Burtin M, Friedlander G. Early molecular mechanism in the progression of renal failure: role of growth factors and protooncogenes. *Kidney Int* 1998;53(supl 65):68.
- Tran DD, Cuesta MA. Acute renal failure in patients with severe civilian trauma. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(supl4):121.

86 ■ Glomerulopatías primarias

H. Ariel Pérez Muñoz
Gregorio García González

CLASIFICACIÓN

Desde el punto de vista clínico, las glomerulopatías se dividen en primarias y secundarias. Las primarias se caracterizan porque el riñón es el único órgano afectado, o es el

que se afecta de manera predominante; en las secundarias, la lesión glomerular es un componente más de alguna enfermedad generalizada, como diabetes mellitus, lupus eritematoso generalizado y vasculitis necrosante.

Las glomerulopatías primarias abarcan un grupo heterogéneo de trastornos que comparten características clínicas comunes, pero se distinguen por la forma de presentación, la tendencia a autolimitarse o a progresar hacia insuficiencia renal, y la respuesta a la terapéutica con esteroides y citotóxicos. Dependiendo de los datos de la biopsia renal, se clasifican según se señala en el cuadro 86-1.

ETIOLOGÍA

En la mayor parte de las glomerulopatías primarias no se puede identificar la causa. La glomerulonefritis aguda posinfecciosa típica aparece una a dos semanas después de infección faríngea, o tres a cuatro semanas después de infección cutánea por estreptococo hemolítico beta del grupo A; esta variedad es poco común en adultos. De mayor relevancia para el internista son los casos de síndrome nefrítico agudo por infección activa, ya sea bacteriana, viral o parasitaria. En la endocarditis infecciosa con afección glomerular se han identificado *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, gérmenes gramnegativos y algunos hongos. En casos de fistulas por derivación ventriculoauricular, el germen aislado con mayor frecuencia (70%) es *Staphylococcus albus*. Se ha descrito también glomerulonefritis relacionada con hepatitis por virus B y C, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y otros procesos infecciosos (cuadro 86-2). En algunos casos de nefropatía membranosa se atribuye la causa a fármacos de uso común, como sales de oro, penicilamina, captopril y varios antiinflamatorios no esteroideos.

PATOGENIA

En los últimos años se ha precisado que la mayor parte de las glomerulopatías primarias son provocadas por daño mediado por mecanismos inmunológicos, entre los que se han identificado los siguientes:

- El daño más frecuente ocurre por depósito de complejos inmunitarios circulantes en la superficie subendotelial de las estructuras glomerulares, tal como ocurre en la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I, o bien por la formación *in situ* de complejos inmunitarios en el área subepitelial, como se observa en la nefropatía membranosa. En algunos casos, el depósito es difuso a lo largo de la membrana basal glomerular; en otros, es focal o segmentaria.
- Con mucha menor frecuencia se produce daño por anticuerpos contra la membrana basal glomerular (el prototipo de este proceso es el síndrome de Goodpasture, integrado por glomerulonefritis y hemorragia pulmonar).
- Se han señalado otros posibles mecanismos patogénicos, como hipersensibilidad mediada por células y estimulación directa por anticuerpos que ocasiona proliferación de las células glomerulares, sobre todo del mesangio, como en las nefropatías por IgA (enfermedad de Berger), IgM o C1q.

En la nefropatía por anticuerpos contra la membrana basal glomerular (síndrome Goodpasture), el anticuerpo se dirige contra un antígeno localizado en la cadena alfa-3 de la colágena tipo IV, que predomina en riñón y pulmón

Cuadro 86-1. Manifestaciones clínicas predominantes de las glomerulopatías primarias	
Síndrome nefrítico	Síndrome nefrótico
Glomerulonefritis vinculada a infecciones	Glomerulopatía de cambios mínimos
Glomerulonefritis mesangial proliferativa	Glomerulosclerosis focal y segmentaria
Depósito de IgA (enfermedad de Berger)	
Depósito de IgM	
Síndrome de Goodpasture	Glomerulopatía membranosa
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Glomerulonefritis membranoproliferativa

Cuadro 86-2. Algunos fármacos y enfermedades infecciosas que causan glomerulopatías

Enfermedades infecciosas	Fármacos
Infecciones por estreptococo hemolítico beta, grupo A	Sales de oro
Endocarditis infecciosa	D-penicilamina
Estafilococemia	Captopril
Infección de válvulas de derivación ventriculoauricular	Diclofenac
	Ketoprofeno
	Sulindac
Hepatitis por virus B y C	Rifampicina
Infección por VIH	Alopurinol

Estos mecanismos generan daño directo o respuesta inflamatoria mediante activación del complemento y del sistema de coagulación, agregación plaquetaria e infiltración de polimorfonucleares circulantes, los cuales liberan enzimas proteolíticas y metabolitos de oxígeno tóxicos para las estructuras híscas. En algunos casos, en el espacio de Bowman se acumulan macrófagos, fibroblastos y fibrina, causantes de las estructuras denominadas "medias lunas" o "crescentes", que caracterizan la lesión glomerular activa y de progresión rápida. En estos casos se ha planteado una posible función patogénica de los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibody*). Hace poco tiempo se demostró que el incremento intermitente o sostenido de la presión capilar glomerular es un mecanismo patogénico importante relacionado con la progresión de enfermedad glomerular.

Las alteraciones descritas provocan deterioro funcional o daño estructural glomerular por proliferación de células endoteliales, epiteliales o mesangiales; infiltración de leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos, y engrasamiento y cicatrización de la membrana basal glomerular, ya sea en forma aislada o combinada (fig. 86-1).

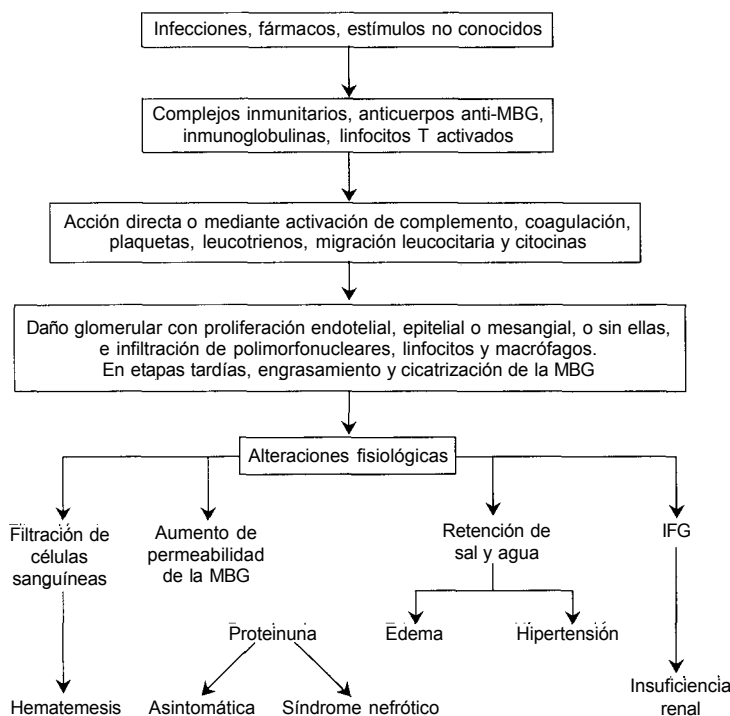


Fig. 86-1. Patogenia y fisiopatología de las glomerulopatías. (MBG, membrana basal glomerular; IFG, índice de filtración glomerular.)

Los trastornos fundamentales de las funciones glomerulares consisten en aumento de permeabilidad de la membrana glomerular; disminución del índice de filtración glomerular; retención de sal y agua, y migración de células sanguíneas hacia las estructuras tubulares del riñón

FISIOPATOLOGIA

Los trastornos fundamentales de las funciones glomerulares son: *a)* aumento de permeabilidad de la membrana glomerular por cambios estructurales y pérdida de las cargas negativas de la pared capilar, lo que permite el paso de proteínas séricas hacia el espacio de Bowman y de ahí a la orina; *b)* disminución del índice de filtración glomerular; *c)* retención de sal y agua, y *d)* migración de células sanguíneas hacia las estructuras tubulares del riñón, con la aparición de cilindros leucocitarios, eritrocitarios y eritrocitos dismórficos.

Estos trastornos se manifiestan por proteinuria, hematuria, insuficiencia renal, edema, hipertensión arterial y anormalidades del sedimento urinario. La forma de presentación y evolución de estas manifestaciones, así como su magnitud y combinaciones, permiten integrar los diferentes síndromes clínicos de las glomerulopatías.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han descrito cinco síndromes relacionados con glomerulopatías: *a)* glomerulonefritis aguda o síndrome nefrítico, que se define por aparición súbita de hematuria con cilindros eritrocitarios, proteinuria, edema, hipertensión arterial, oliguria e insuficiencia renal; *b)* glomerulonefritis rápidamente progresiva, cuyas manifestaciones clínicas son similares al síndrome previo, pero se caracteriza por pérdida rápida de la función renal; *c)* glomerulonefritis crónica, integrada por proteinuria anormal (a menudo con cifras inferiores a las que definen el síndrome nefrítico), diversas alteraciones del sedimento urinario, hipertensión arterial e insuficiencia renal (este síndrome expresa la persistencia o progresión del trastorno patológico básico); *d)* síndrome nefrótico, que se define por eliminación de 3.5 gramos o más de proteínas en orina 24 h (la proteinuria puede relacionarse con hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia) (cuadro 86-3), y *e)* proteinuria o hematuria asintomática, o ambas.

En ocasiones, cuando se estudia a una persona por otro motivo se detecta proteinuria de manera incidental; en estos casos, la cantidad de proteínas en orina es inferior a la observada en el síndrome nefrótico. En algunos pacientes aparece hematuria microscópica o macroscópica, continua o intermitente, aislada o asociada a proteinuria con las características anteriores. Por definición, no hay retención hídrica, hipertensión ni deterioro de la función renal en el momento de su descubrimiento. A veces la biopsia renal muestra lesiones mesangiales poco acentuadas, con inmunoglobulinas o complemento, o sin éstos.

DIAGNOSTICO

Debe investigarse el daño glomerular en todo paciente con hematuria, edema, hipertensión arterial o insuficiencia renal (la vinculación de estos datos tiene mayor especificidad diagnóstica), igual que en sujetos asintomáticos con proteinuria.

El primer instrumento diagnóstico es la historia clínica detallada, que puede orientar a una forma secundaria de glomerulopatía. El análisis de orina muestra hematuria,

Cuadro 86-3. Glomerulopatías primarias manifestadas por síndrome nefrótico (distribución en adultos)

Entidad	Porcentaje
Glomerulopatía membranosa	30 a 40
Glomerulopatía de cambios mínimos	15 a 20
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	10 a 20
Glomerulonefritis membranoproliferativa	5 a 10
Glomerulonefritis proliferativa mesangial	5
Otras glomerulopatías	<5

proteinuria o ambas. En el examen microscópico del sedimento urinario se observan cilindros granulosos y de eritrocitos, que indican lesión glomerular en más de 90% de los casos; la presencia de eritrocitos dismórficos casi equivale a glomerulonefritis.

El diagnóstico definitivo de enfermedad glomerular primaria se establece sólo mediante biopsia renal. Además del examen por microscopia de luz se necesitan técnicas de inmunofluorescencia; en casos especiales puede ser indispensable la microscopia electrónica.

No hay pruebas de laboratorio que permitan identificar de manera concluyente alguna variedad histológica de glomerulonefritis. En la glomerulonefritis aguda posinfecciosa puede ser útil el cultivo de exudado faríngeo o de lesiones dérmicas, que en la mayoría de los pacientes descubre anticuerpos contra diversas exoenzimas estreptocócicas, como antiestreptolisina, antidesoxirribonucleasa B, antiestreptocinasa y antihialuronidasa; en la fase inicial, el complemento total y los componentes C3 y C4 suelen estar disminuidos, para después normalizarse. En la glomerulonefritis membranoproliferativa se observan, de manera persistente, niveles bajos de complemento, por lo que también se le ha denominado glomerulonefritis hipocomplementémica. En la variedad histológica tipo I, caracterizada por depósitos granulares subendoteliales, hay disminución del complemento total, C3 y C4. En cambio, en la tipo II, que se define por depósitos densos intramembranosos, el complemento total y C3 están bajos, pero los niveles de C4 y C1q son normales, lo que indica activación del complemento por la vía alterna. Los enfermos con esta última variedad presentan con frecuencia un autoanticuerpo denominado factor nefrítico, que prolonga la vida media de la convertasa de C3 y ocasiona consumo del complemento por vía alterna. En 80 a 90% de los pacientes con síndrome de Goodpasture se han detectado anticuerpos contra la membrana basal glomerular mediante inmunofluorescencia indirecta.

Recientemente se demostró la utilidad diagnóstica de la detección de anticuerpos contra proteínas del citoplasma de los neutrófilos en la glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática; estos anticuerpos también están presentes en la vasculitis de Wegener y en la poliarteritis nudosa microscópica. La determinación de complejos inmunitarios circulantes, factor reumatoideo e inmunoglobulinas séricas es de escasa utilidad diagnóstica en las glomerulonefritis.

La magnitud y las consecuencias del daño glomerular se valoran mediante excreción urinaria de proteínas en 24 horas, concentración sérica de proteínas y lípidos, concentración sérica de creatinina y depuración de creatinina.

El cultivo de exudado faríngeo o de lesiones dérmicas puede ser de utilidad en la glomerulonefritis aguda posinfecciosa, pues en la mayoría de los pacientes ayuda a descubrir anticuerpos contra diversas exoenzimas estreptocócicas

La determinación de complejos inmunitarios circulantes, factor reumatoideo e inmunoglobulinas séricas es de escasa utilidad diagnóstica en las glomerulonefritis

PRONOSTICO

La historia natural (evolución espontánea) de las glomerulopatías primarias es diversa, tanto entre las distintas formas como en una misma entidad patológica. En la glomerulonefritis postestreptocócica se ha descrito resolución completa, sobre todo en niños; aunque la progresión a daño funcional renal parece rara en el adulto, se menciona que hasta 25 % de los pacientes ancianos afectados por esta glomerulonefritis puede fallecer en la etapa aguda. Los pacientes con afección glomerular de naturaleza diversa padecen deterioro rápido y progresivo de la función renal, que de manera característica se observa en la biopsia renal por glomérulos de semilunas, medias lunas o crecientes (este síndrome clinicopatológico se analiza en otro capítulo).

Otras glomerulopatías, en especial las que se manifiestan como síndrome nefrótico o hematuria, tienen evolución más insidiosa. La nefropatía de cambios mínimos casi nunca evoluciona a insuficiencia renal. En la glomerulopatía membranosa hay pérdida gradual de la función renal y cerca de 30% de los pacientes desarrolla enfermedad renal terminal en un lapso mayor de 10 años. La glomerulonefritis membranoproliferativa suele producir insuficiencia renal crónica; sin embargo, se ha estimado en 60% la supervivencia a 10 años. La glomerulonefritis proliferativa mesangial, sobre todo la producida por depósito de IgA (enfermedad de Berger), se caracteriza por hematuria macroscópica intermitente; evoluciona hacia insuficiencia renal en casi 40% de los pacientes después de 20 años de establecido el diagnóstico, aunque la velocidad de progresión del daño varía de manera notable.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bone JM, Rustom R, Williams PS. "Progressive" versus "indolent" idiopathic membranous glomerulonephritis. *QJM* 1997;90:699.
- Glasscock RJ, Cohén AH. The primary glomerulopathies. *Dis Mon* 1996;42:329.
- Jennette JC, Falk RJ. Diagnosis and management of glomerular diseases. *Med Clin North Am* 1997;81:653.
- Westman KW, Bygren PG, Eilert I, Wilk A, Wieslander J. Rapid screening assay for anti-GBM antibody and ANCAs; an important tool for the differential diagnosis of pulmonary renal syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1863.

87 ■ Glomerulopatías secundarias

Adolfo Chávez Negrete

DEFINICIÓN

Se consideran glomerulopatías secundarias a aquellas entidades clinicopatológicas en que la participación glomerular forma parte de una enfermedad sistémica o es consecuencia de un acontecimiento identificable (como infección, toxicidad a fármaco o neoplasia). Algunas lesiones son específicas de la enfermedad subyacente (amiloidosis, glomerulosclerosis diabética), pero la mayor parte son inespecíficas.

Aunque la clasificación de las glomerulopatías todavía es arbitraria, para el internista y el nefrólogo resulta útil dividir las como se muestra en el cuadro 87-1.

MECANISMO DE INFLAMACIÓN GLOMERULAR

Aunque la mayor parte de las glomerulonefritis se caracterizan por inflamación intraglomerular y proliferación celular relacionada con hematuria, hay otras formas, como glomerulopatía esclerosante, membranosa, focal y segmentaria, y la misma nefropatía diabética que no cursa con proliferación celular.

En la inflamación glomerular participan tanto la inmunidad humoral como la celular. Se han identificado dos mecanismos de daño glomerular mediado por anticuerpos: a) los anticuerpos se unen a los componentes estructurales del glomérulo, y b) los anticuerpos se adhieren al material no intrínseco de la estructura del glomérulo. El mejor ejemplo del primer mecanismo es el síndrome de Goodpasture, en el que se han identificado antígenos en la membrana basal glomerular y en dos determinantes antígenicos discontinuos de la cadena α -3 de la colágena tipo IV; un ejemplo del segundo es el gran número de antígenos exógenos y endógenos identificados que forman complejos inmunitarios circulantes, los cuales escapan al sistema reticuloendotelial para deposi-

Cuadro 87-1. Glomerulopatías secundarias

<i>Glomerulopatía relacionada con enfermedades inmunitarias</i>	<i>Enfermedades sistémicas relacionadas con paraproteinemias y neoplasias</i>
Lupus eritematoso generalizado	Crioglobulinemias
Síndrome de Goodpasture	Gammopatías monoclonales
Púrpura de Henoch-Schönlein	Amiloidosis
Vasculitis sistémica necrosante	Neoplasias
Otras enfermedades	
<i>Glomerulopatías relacionadas con infecciones</i>	
<i>Glomerulopatías relacionadas con enfermedades metabólicas, bioquímicas y hereditarias</i>	

tarse finalmente en el glomérulo. Por otra parte, se ha implicado a la inmunidad celular en la glomerulopatía proliferativa y no proliferativa.

Una vez iniciada la lesión glomerular, diversos mediadores proinflamatorios, leucocitos, citocinas, enzimas proteolíticas y factores procoagulantes, así como la activación del complemento, incrementan la lesión glomerular preexistente. De acuerdo con el número de células afectadas y la apoptosis, la glomerulonefritis tiende a resolverse o evoluciona hacia daño crónico y progresivo.

Una vez iniciada la lesión glomerular, diversos mediadores proinflamatorios, leucocitos, citocinas, enzimas proteolíticas y factores procoagulantes, así como la activación del complemento, incrementan la lesión glomerular preexistente

GLOMERULOPATIAS RELACIONADAS CON ENFERMEDADES INMUNITARIAS

El lupus eritematoso generalizado es la enfermedad característica mediada por mecanismos inmunitarios en que la participación glomerular es muy común. Aunque su etiología se desconoce, se han identificado complejos de histona-DNA que se unen a la membrana basal glomerular y son blanco de los anticuerpos anti-DNA. La prevalencia de glomerulopatía en estos pacientes varía de 35 a más de 90%; las principales manifestaciones clínicas glomerulares son anormalidades del sedimento urinario (hematuria, eritrocituria), proteinuria moderada a grave, y glomerulonefritis asintomática.

Las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso pueden orientar al diagnóstico, aunque en ocasiones la glomerulopatía es parte fundamental de los síntomas. La gran variedad de alteraciones glomerulares de este trastorno obligan a realizar biopsia renal en la mayor parte de los casos para identificar el tipo de lesión histológica; por ello se han clasificado en: *a)* glomérulo normal (clase I) sin lesión; *b)* glomerulonefritis mesangial (clase II), caracterizada por proliferación o esclerosis de las células mesangiales; *c)* proliferativa, focal y segmentaria (clase III), que se caracterizan por proliferación celular focal y segmentaria a menudo relacionada con necrosis; *d)* proliferativa difusa (clase IV), caracterizada por proliferación de las células mesangiales y endoteliales; *e)* membranosa (clase V), caracterizada por engrosamiento de la pared capilar por depósito de inmunoglobulinas y complemento, y *f)* esclerosis glomerular (clase VI), que es la esclerosis segmentaria o completa del glomérulo.

El pronóstico y el tratamiento dependen del tipo de lesión glomerular. Los esteroides todavía son la herramienta terapéutica principal; sin embargo, los pacientes con glomerulopatía membranosa, focal y segmentaria tienen mejor pronóstico que los portadores de lesión proliferativa, en quienes los inmunosupresores (azatioprina y ciclofosfamida) pueden mejorar el pronóstico.

Ernest Goodpasture describió por primera vez, en 1919, el síndrome que lleva su nombre, caracterizado por la coexistencia de hemorragia pulmonar y glomerulonefritis rápidamente progresiva. Ambas lesiones son propiciadas por anticuerpos de origen desconocido, con tropismo de la membrana basal glomerular. La peculiaridad de la lesión renal es la glomerulonefritis focal y necrosante, a menudo con proliferación extracapilar. Estos antígenos atraviesan los alveolos pulmonares y provocan lesión y hemorragia.

La característica del síndrome de Goodpasture es la coexistencia de hemorragia pulmonar y glomerulonefritis rápidamente progresiva. Ambas lesiones son propiciadas por anticuerpos de origen desconocido, con tropismo por la membrana basal glomerular

En el microscopio de luz se puede apreciar lesión glomerular focal y segmentaria. Los cambios tubulointersticiales incluyen edema e infiltración leucocitaria, en tanto que los pulmones muestran extensa hemorragia alveolar. Mediante inmunofluorescencia se pueden observar depósitos lineales de IgG y con frecuencia C3.

El curso de la enfermedad es variable; la hemorragia pulmonar es una de sus manifestaciones más graves, y responde de manera parcial a los pulsos de metilprednisolona. No es frecuente que el daño renal provoque la muerte del paciente.

El síndrome de Henoch-Schönlein, o púrpura anafilactoide, fue descrito inicialmente por Schönlein, quien caracterizó las manifestaciones purpúricas y articulares; más tarde, Henoch señaló las gastrointestinales y renales. Este síndrome de causa desconocida se identifica por la presencia de púrpura en miembros inferiores y glúteos, la cual no desaparece ante la presión y desde el punto de vista histológico corresponde a vasculitis leucocitoclástica; dolor abdominal, algunas veces acompañado de náuseas, vómito, melena o hematoquecia; artralgias no migratorias de rodillas o tobillos, y glomerulonefritis con hematuria macroscópica, proteinuria y, con menor frecuencia, daño renal progresivo.

La presencia de púrpura en miembros inferiores y glúteos, que no desaparece ante la presión y desde el punto de vista histológico corresponde a vasculitis leucocitoclástica, identifica al síndrome de Henoch-Schönlein, o púrpura anafilactoide; se caracteriza por dolor abdominal, a veces acompañado de náuseas, vómito, melena o hematoquecia, entre otros factores

Mediante microscopio de luz puede observarse lesión mesangial o glomerulonefritis proliferativa. A veces los pacientes desarrollan insuficiencia renal rápidamente pro-

El síndrome de Henoch-Schönlein suele ser benigno y autolimitado, aunque podría causar insuficiencia renal progresiva, con mortalidad menor de 10% a 10 años

gresiva, que se sospecha por la presencia de proliferación que se incrementa con gruesos depósitos en el mesangio, los cuales se observan mejor con tinción tricrómica de Masson. En el microscopio electrónico se observan depósitos electrodensos que corresponden a IgA en las áreas subendoteliales adyacentes al mesangio, similares a los encontrados en la enfermedad de Berger.

El curso suele ser benigno y autolimitado, aunque en ocasiones puede dar lugar a insuficiencia renal progresiva, con mortalidad menor de 10% a 10 años. Hasta la fecha no se ha comprobado que los corticoides, los citotóxicos o los anticoagulantes tengan algún efecto benéfico.

La vasculitis sistémica necrosante forma parte de un grupo heterogéneo de enfermedades que provocan lesiones inflamatorias y necrosantes de los vasos (angiitis por hipersensibilidad, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, arteritis de Takayasu y síndrome de Churg-Strauss), en que la lesión glomerular compartida hasta en 70 a 90% de los casos se caracteriza por glomerulonefritis necrosante segmentaria o difusa, con participación vascular extraglomerular. El tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores ayuda en forma moderada a mejorar el pronóstico, que por lo general es malo.

Otro grupo de enfermedades con participación inmunitaria sistémica son artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren y hepatopatías virales crónicas. Las manifestaciones clínicas renales pueden incluir hematuria, proteinuria y síndrome nefrótico, entre otras, pero no tienen un patrón característico.

ENFERMEDADES SISTÉMICAS RELACIONADAS CON PARAPROTEINEMIAS Y NEOPLASIAS

Se denominan crioglobulinemias a un grupo de padecimientos caracterizados por inmunoglobulinas circulantes anormales que precipitan a 4°C y que pueden aparecer en diversas enfermedades inmunitarias, como lupus eritematoso generalizado, vasculitis, síndrome de Sjögren, infecciones crónicas e incluso crioglobulinemia mixta esencial (llamada así porque no se identifica con alguna enfermedad sistémica). Los síntomas más comunes son fiebre, artralgias, púrpura, lesiones cutáneas necrosantes y hepatosplenomegalia. Este síndrome puede ser desencadenado por enfermedades subyacentes, como hepatitis B, o trastornos bacterianos o micóticos.

La lesión glomerular se caracteriza por precipitación de las crioinmunoglobulinas policlonales en los capilares glomerulares, lo que provoca síndrome nefrótico e insuficiencia renal rápidamente progresiva o aguda. En el microscopio de luz se puede observar proliferación endocapilar difusa o mesangiocapilar, con numerosos depósitos subendoteliales. La inmunofluorescencia revela depósitos mesangiales e intraluminales de C3, IgM e IgG. Los pulsos de metilprednisolona pueden ayudar a mejorar el pronóstico.

Las gammopatías más frecuentes son el mieloma múltiple y la amiloidosis, e incluso coexisten hasta en 15% de los casos. La nefropatía del mieloma múltiple se acompaña de proteinuria, síndrome nefrótico y daño tubulointersticial; esta alteración se caracteriza por depósito de cadenas ligeras en túbulo, glomérulo y vasos, y hasta en 80% de los casos corresponde a las cadenas kappa. El daño renal puede progresar hasta insuficiencia renal y requerir diálisis o trasplante. El tratamiento es con glucocorticoides y citotóxicos.

En la amiloidosis primaria (sin relación con otros padecimientos) o la secundaria (vinculada a enfermedad inflamatoria crónica, infecciones o neoplasias) (cuadro 87-2) siempre hay afección glomerular, evidente por la presencia de depósitos extracelulares de proteína fibrilar que, al teñirse con rojo congo, se muestran birrefringentes bajo la luz polarizada.

El amiloide que se encuentra en la amiloidosis primaria se denomina AL; el de la secundaria, mejor caracterizado, está compuesto por una molécula de 86 kDA, denominada AA. La amiloidosis hereditaria es de tipo AA o AF; la proteína relacionada con la vejez es la AS, y la encontrada en alteraciones endocrinas es la AE.

La amiloidosis renal es un padecimiento progresivo que aún no tiene tratamiento específico; sin embargo, en el caso de la amiloidosis secundaria puede observarse remisión de la glomerulopatía aun con el tratamiento del padecimiento subyacente.

La nefropatía del mieloma múltiple se acompaña de proteinuria, síndrome nefrótico y daño tubulointersticial; esta alteración se caracteriza por depósito de cadenas ligeras en túbulo, glomérulo y vasos, y hasta en 80% corresponden a las cadenas kappa

Cuadro 87-2. Enfermedades sistémicas que pueden relacionarse con amiloidosis secundaria

Enfermedades inflamatorias crónicas	Enfermedades infecciosas crónicas
Artritis reumatoidea	Tuberculosis
Espondilitis anquilosante	Lepra
Psoriasis	Sífilis
Síndrome de Sjögren	Osteomielitis
Artritis reumatoidea juvenil	Enfermedades neoplásicas
Enfermedad de Wipple	mieloma múltiple
Esclerodermia	Macroglobulinemia de Waldenström
Síndrome de Reiter	Enfermedad de Hodgkin
	Carcinoma renal
	Carcinoma tiroideo

La presencia de glomerulopatía vinculada a neoplasias es poco frecuente pero de curso delicado, ya que muchas neoplasias se manifiestan por síndrome nefrótico. Hay que considerar amiloidosis o trombosis de los vasos renales en el diagnóstico diferencial. Esta glomerulopatía se puede relacionar con carcinoma de pulmón, estómago, mama, colon, ovario, próstata, linfoma de Hodgkin y mesoteliomas, entre otros.

La alteración que se encuentra con mayor frecuencia en biopsias renales de sujetos con carcinomas es glomerulonefritis membranosa con depósitos granulares de IgG. La quimioterapia y la radioterapia conducen finalmente a regresión de la lesión glomerular.

GLOMERULOPATIAS RELACIONADAS CON INFECCIONES

Hay gran variedad de agentes infecciosos que pueden provocar glomerulopatías; los más frecuentes son glomerulonefritis aguda debida al estreptococo hemolítico beta, endocarditis infecciosa, sepsis, salmonelosis y trastornos por diplococos (neumococo, meningococo, gonococo). La sífilis, las enfermedades parasitarias (como paludismo, toxoplasmosis y esquistosomiasis) y la filariasis pueden producir proteinuria, síndrome nefrótico y glomerulonefritis aguda. Diversas enfermedades virales, como hepatitis B, virus de Epstein-Barr, varicela y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden vincularse con lesión glomerular e insuficiencia renal progresiva.

La glomerulonefritis postestreptocócica es la más frecuente y afecta a los niños de dos a 10 años de edad. Sólo algunas cepas nefritógenas del estreptococo (como la tipo 12 causante de la faringitis) se han relacionado con la lesión glomerular. Aunque el mecanismo no se ha aclarado por completo, se han encontrado depósitos de IgG y C3 en los glomerulos, y se ha observado que uno o más antígenos del estreptococo se "siembran" en la superficie del glomérulo durante la infección; 14 días más tarde, la respuesta humoral del huésped provoca daño glomerular.

La lesión histopatológica es básicamente similar en la glomerulonefritis aguda. Consiste en una lesión proliferativa difusa acompañada de infiltración mesangial y capilar por polimorfonucleares, monocitos y algunos eosinófilos. En el microscopio de inmunofluorescencia se observan depósitos de IgG y C3 en las asas capilares y en el mesangio.

La mayor parte de las glomerulonefritis son reversibles, de acuerdo con la enfermedad subyacente. Algunas pueden mejorar o evitar su progresión con terapéutica a base de corticosteroides.

GLOMERULOPATIAS RELACIONADAS CON ENFERMEDADES METABOLICAS, BIOQUÍMICAS Y HEREDITARIAS

La nefropatía diabética es sin duda la afección metabólica más frecuente, e incluye la glomerulosclerosis difusa o nodular (Kimmelstiel-Wilson), que se caracteriza por incremento de la matriz mesangial con engrosamiento difuso de la pared capilar glomerular; depósitos nodulares positivos al ácido peryódico de Schiff, y aunque es típico de la

Sin duda, la nefropatía diabética es la afección metabólica más frecuente, e incluye glomerulosclerosis difusa o nodular (Kimmelstiel-Wilson), que da lugar a incremento de la matriz mesangial con engrasamiento difuso de la pared capilar glomerular

diabetes, hay que diferenciarlo de la glomerulonefritis mesangiocapilar tipo I. Las manifestaciones clínicas van desde microalbuminuria hasta síndrome nefrótico franco e insuficiencia renal crónica.

Entre las glomerulopatías hereditarias se encuentran el síndrome de Alport (deficiencia sensorineural), la enfermedad de Fabry (depósito de esfingolípidos), el síndrome de uña-rótula (uñas distróficas, ausencia de rótulas y glomerulopatía) y la enfermedad de células falciformes (anormalidad de la hemoglobina); todos presentan diferente grado de lesión glomerular poco específica.

Por último, se ha informado relación de un sinnúmero de fármacos con glomerulopatía, como el oro orgánico, D-penicilamina, anfetaminas, captopril, sulfonamidas, rifampicina y antiinflamatorios no esteroideos, entre otros.

LECTURAS RECOMENDADAS

Hnicik DE, Chung-Park M, Sedor J. Secondary glomerular disease. *Glomerulonephritis* 1998;33:888.
Glassock RJ, Cohén AH, Adler SG, Ward H. Secondary glomerular disease. *Kidney Int* 1998;53:75

88 ■ Glomerulonefritis rápidamente progresiva

*H. Ariel Pérez Muñoz
Gabriel Flores Montiel*

DEFINICIÓN

La glomerulonefritis rápidamente progresiva es un síndrome cuyas manifestaciones clínicas son nefritis activa, y pérdida rápida y progresiva (en semanas o meses) de la función renal. Desde el punto de vista histológico se caracteriza por la presencia de semilunas en 50% o más de los glomérulos. Es importante destacar que no es una entidad nosológica específica, sino la forma en que pueden manifestarse diferentes tipos de glomerulonefritis.

La característica histológica distintiva de la glomerulonefritis con medias lunas es la proliferación extensa, con acumulación de células epiteliales y macrófagos epitelioides dentro del espacio de Bowman, precedida por la formación de fibrina. Con tinciones de inmunofluorescencia es posible distinguir tres patrones: a) depósito lineal de inmunoglobulinas a lo largo de la membrana basal glomerular; b) depósitos granulares de inmunoglobulinas, y c) ausencia o escasez de depósitos inmunitarios glomerulares (cuadro 88-1).

Las tinciones de inmunofluorescencia ayudan a distinguir depósito lineal de inmunoglobulinas a lo largo de la membrana basal glomerular, depósitos granulares de inmunoglobulinas y ausencia o pocos depósitos inmunitarios glomerulares

PATOGENIA

Cada uno de los patrones histológicos descritos corresponde a uno de los principales mecanismos inmunopatogénicos capaces de inducir glomerulonefritis rápidamente progresiva; el primero es mediado por anticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos de la membrana basal glomerular, cuyo prototipo es el síndrome de Goodpasture; el segundo es mediado por el depósito inespecífico de complejos inmunitarios, y a esta categoría corresponden, entre otros, las lesiones glomerulares que se relacionan con infecciones y el lupus eritematoso generalizado, y el tercero corresponde a la glomerulonefritis inducida por anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA) que se observa en algunas formas de vasculitis (granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss) y en la denominada glomerulonefritis idiopática rápidamente progresiva, que

Cuadro 88-1. Clasificación inmunopatológica de la glomerulonefritis rápidamente progresiva

Glomerulonefritis mediada por complejos inmunitarios, con depósitos granulares
Lupus eritematoso generalizado
Glomerulonefritis relacionada con infección
Púrpura de Henoch-Schönlein
Crioglobulinemia mixta
Glomerulonefritis membranoproliferativa
Glomerulonefritis mediada por anticuerpos antimembrana basal glomerular, con depósitos lineales
Síndrome de Goodpasture
Nefritis por anticuerpos antimembrana basal glomerular, sin hemorragia pulmonar
Glomerulonefritis vinculada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, con escaso depósito inmunitario o sin éste
Glomerulonefritis idiopática con medias lunas
Glomerulonefritis de Wegener
Poliarteritis

suele presentarse en personas de 60 años de edad o mayores. La frecuencia aproximada de cada una de estas entidades inmunopatológicas se muestra en el cuadro 88-2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son las del síndrome nefrítico, además de insuficiencia renal de progreso rápido que en semanas o meses puede requerir tratamiento de sustitución de la función renal. En el examen de orina se observan sangre, cilindros eritrocitarios y de otros tipos, eritrocitos dismórficos y proteinuria de grado variable que en ocasiones alcanza los valores que definen al síndrome nefrítico. Tanto la hipertensión arterial como el edema son raros.

Una forma poco común de presentación es la coexistencia de glomerulonefritis y hemorragia pulmonar; cuando son producidas por anticuerpos contra la membrana basal glomerular integran el síndrome de Goodpasture, que predomina en varones jóvenes.

La glomerulonefritis idiopática rápidamente progresiva es una enfermedad que ocurre en sujetos de edad avanzada (60 años o más), la cual casi siempre se desarrolla después de una fase prodromal caracterizada por artralgias, mialgias, dolor lumbar y dorsal, fiebre y malestar general que semeja infección viral aguda.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico clínico del síndrome de glomerulonefritis rápidamente progresiva es sencillo. Una vez establecido, deberán efectuarse estudios serológicos para identificar el mecanismo patógeno (anticuerpos antimembrana basal glomerular, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) y ciertas entidades nosológicas que puedan manifestarse con este síndrome, como anticuerpos anti-DNA en el caso de lupus eritematoso, crioglobulinas en la crioglobulinemia y factor nefrítico en la glomerulonefritis membranoprolife-

Cuadro 88-2. Frecuencia de las entidades inmunopatológicas de glomerulonefritis rápidamente progresiva

Categoría	Frecuencia (%) [*]
Relacionada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos	60
Por complejos inmunitarios	30
Por anticuerpos antimembrana basal glomerular	10

^{*} Frecuencia aproximada cuando en la biopsia renal 50% o más de los glomérulos muestran medias lunas.

rativa. En todos los casos es indispensable realizar biopsia renal para corroborar la existencia de medias lunas en 50% o más de los glomérulos y el tipo de depósitos inmunitarios, así como el grado y extensión del daño glomerular.

PRONOSTICO

Los datos de mal pronóstico consisten en edad de 60 años o más, oliguria, presencia de medias lunas en 70% o más de los glomérulos y creatinina sérica mayor de 6 mg/100 mililitros.

TRATAMIENTO

Como el daño glomerular es mediado inmunológicamente, el tratamiento se hace con dosis altas de glucocorticoides, fármacos citotóxicos o ambos. Puede usarse metilprednisolona en cargas rápidas intravenosas diarias de 500 mg a 1 g, hasta alcanzar una dosis total de 3 g; luego se continúa con prednisona por vía oral en dosis de 1 mg/kg/día, por tres a seis meses, con reducción paulatina previa a la suspensión.

La ciclofosfamida es el medicamento citotóxico más utilizado. Algunos autores recomiendan su administración por vía intravenosa, con dosis inicial de 0.5 g/ur² de superficie corporal y aplicación mensual durante seis meses. Después de la primera dosis, las subsecuentes deben ajustarse (sin exceder de 1 g/m²) para mantener una cuenta de leucocitos de 3 000 a 5 000/mm³. Otros autores sugieren la administración por vía oral, en dosis de 1 a 3 mg/kg durante seis meses a un año, y ajustar la dosis para mantener los leucocitos entre las cifras mencionadas.

El empleo combinado de glucocorticoides y fármacos citotóxicos permite disminuir la dosis de los primeros, lo que reduce al mínimo los efectos secundarios de la terapéutica esteroidea. Otros recursos terapéuticos, como azatioprina, metotrexato y ciclosporina, aún son motivo de controversia. En algunos casos, sobre todo en el síndrome de Goodpasture, se ha demostrado utilidad de la plasmaféresis, pero en México su disponibilidad aún es muy restringida. Algunos pacientes requerirán diálisis peritoneal o hemodiálisis.

El uso combinado de glucocorticoides y fármacos citotóxicos permite disminuir la dosis de los primeros, lo que reduce al mínimo los efectos secundarios de la terapéutica esteroidea

LECTURAS RECOMENDADAS

- Gaskin G. Management of rapidly progressive glomerulonephritis. *J R Coll Physicians Lund* 1997;31:15.
 Jennette JC, Falk RJ. Diagnosis and management of glomerular diseases. *Med Clin North Am* 1997;81:653.
 Short AK, Esnault VL, Lockwood CM. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies and anti-glomerular basement membrane antibodies: two coexisting distinct autoreactivities detectable in patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1995;26:439.

89 ■ Nefrotoxicidad por fármacos

Ma. Teresa Than Gómez

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, los fármacos constituyen la principal causa de nefropatía por tóxicos, y en algunos estudios representa hasta 20% de los casos de daño renal. La importancia de este trastorno radica en el aumento actual de la morbimortalidad por enfermedad

renal terminal, y en que contribuye de manera considerable al incremento de los costos por atención médica.

Debido a la gran reserva funcional de los riñones, los signos y síntomas de disfunción temprana se enmascaran y dificultan el diagnóstico. Para entender mejor los mecanismos que conducen a daño celular y disfunción, ahora se dispone de técnicas *in vitro* de células renales aisladas, fragmentos de nefronas y cultivos celulares, así como técnicas de biología molecular.

Hay varias razones que explican la vulnerabilidad del parénquima renal al daño tóxico, entre ellas el flujo sanguíneo renal (que constituye 20% del gasto cardíaco), que permite mayor circulación de metabolitos y tóxicos (máxima exposición); la filtración glomerular y la resorción de sustancias, que favorecen el aumento de las concentraciones de muchos fármacos, y la sensibilidad de las células endoteliales y el transporte transcelular en los túbulos, que favorecen altas concentraciones de algunas sustancias.

PATOGENIA

El riñón es un órgano complejo con gran heterogeneidad celular y particular propensión al efecto de las nefrotoxinas. La afección puede ser sólo funcional (con eliminación de aminoácidos, enzimas, proteínas, glucosa y electrolitos), por cambios hemodinámicos reversibles o bien por necrosis celular e inflamación. Muchos tóxicos tienen afinidad por ciertos tipos celulares, selectividad que dificulta su evaluación *in vivo*. En modelos *in vitro* es posible estudiar la interacción entre células blancas y tóxicos, que incluyen perfusión de riñón aislado, fragmentos renales y cultivos primarios; mediante biología molecular se han podido investigar los diferentes sistemas enzimáticos (p. ej., peroxidasas) que producen activación metabólica de fármacos o bien lesión directa, liberación de radicales libres, alteración de la función de organelos intracelulares (lisosomas, mitocondrias), alteración de la homeostasis intracelular del calcio y acumulación anormal de gotitas de lípidos (ricas en ácidos grasos poliinsaturados) implicados en los mecanismos de lesión selectiva.

Los tóxicos pueden afectar diferentes partes del riñón, pues las lesiones ocurren a nivel glomerular, tubular, intersticial y vascular; los factores que las favorecen son: superficie muy grande del epitelio tubular renal; mecanismos de transporte específico que permiten altas concentraciones de metabolitos intratubulares o intersticiales; procesos metabólicos intracelulares que producen altas concentraciones de tóxicos; alteración de la permeabilidad de las membranas celulares (fosfolípidos), con liberación de ácidos grasos libres que tienen propiedades detergentes, e interacción de calcio con funciones mitocondriales y de lisosomas.

Los mecanismos de estas lesiones pueden ser acción tóxica directa, alteración hemodinámica, mecanismo obstructivo o inmunitario, o bien una combinación de éstos; el resultado son diferentes síndromes nefrotóxicos que pueden ocurrir en forma aguda o crónica. En el cuadro 89-1 se muestran los síndromes clínicos más comunes así como los agentes causales.

Algunos sujetos con trastornos como insuficiencia cardíaca congestiva y cirrosis hepática, además de disminución del volumen circulatorio o del volumen sanguíneo arterial efectivo, son en especial propensos a la nefrotoxicidad por fármacos. Los pacientes de edad avanzada o diabéticos son más sensibles a la nefrotoxicidad. La administración simultánea de nefrotóxicos puede tener efecto aditivo, lo que aumenta su toxicidad. También es importante considerar la nefrotoxicidad que ocurre en pacientes con función renal íntegra, función renal residual o insuficiencia renal terminal y que se encuentran en tratamiento de sustitución.

Muchos tóxicos tienen afinidad por ciertos tipos celulares, lo cual dificulta su evaluación *in vivo*; en modelos *in vitro* se puede estudiar la interacción entre células blancas y tóxicos, que incluyen perfusión de riñón aislado, fragmentos renales y cultivos primarios

Los mecanismos de estas lesiones pueden ser acción tóxica directa, alteración hemodinámica, mecanismo obstructivo o inmunitario, o bien una combinación de éstos

NECROSIS TUBULAR AGUDA

Es la principal causa de insuficiencia renal aguda. El daño tóxico por lo general es mediado por isquemia o citotoxicidad directa, se establece en el transcurso de horas o días y puede ser moderado a grave. Sus manifestaciones clínicas por lo común incluyen oliguria, cilindros pigmentados, azoemia, proteinuria y hematuria leves; rara vez se

Cuadro 89-1. Fármacos que ocasionan nefrotoxicidad y sus mecanismos fisiopatológicos

<i>Insuficiencia renal aguda</i>		<i>Nefropatía intersticial aguda</i>	<i>Glomerulopatía</i>	<i>Nefropatía tubulointersticial crónica</i>
Disminución de la perfusión renal	Síndrome urémico hemolítico	Nefritis intersticial		
Adrenérgicos alfa	Ciclosporina	Acido acetilsalicílico	AINE	AINE
AINE	Cocaína	AINE	Anfetaminas	Alopurinol
Ciclosporina	5-fluorouracilo	Alfametilidopa	Bismuto	Analgésicos
Diuréticos	Mitomicina C	Alopurinol	Captopril	Aspirina
Inhibidores de la ECA	Quinina	Amoxicilina	Heroína	Ciclosporina
Medios de contraste	Obstrucción	Ampicilina	Hidralazina	Cisplatino
Necrosis tubular aguda	Aciclovir	Arabinósido C	Mercurio	Demeclociclina
Aminoglucósidos	Alfametilidopa	Azatioprina	Mesantoína	Fenacetina
Anfotericina B	Atenolol	Carbamazepina	Penicilamina	FK-506
Carbamazepina	Ergotamina	Carbenicilina	Probenecid	Litio
Cefaloridina	Hidralazina	Cefadrina	Procainamida	Metoxifluorano
Cisplatino	Metisergida	Cefalexina	Sales de oro	Penicilinas
Foscarnet	Metotrexato	Cefalotina	Sulfamidas	Tetraciclinas
Ifosfamida	Pindolol	Cefotaxima	Tolbutamida	
Medios de contraste	Sulfamidas	Ciclosporina	Trimetadiona	
Metoxifluorano	Hemolisis	Cimetidina		
Pentamidina	Hidralazina	Ciprofloxacina		
Quinolonas	Mefenitoína	Clofibrato		
Tetraciclinas	Nitrofurantoína	Clortalidona		
Rabdomiólisis	Quinidina	Difenilhidantoína		
Barbitúricos	Quinina	Etambutol		
Cocaína	Sulfamidas	Fenobarbital		
Diazepam	Triamtereno	Furosemida		
Etanol		Interferón		
Lovastatina		Meticilina		
		Nafcilina		
		Oxalacina		
		Penicilina G		
		Polimixinas		
		Rifampicina		
		Sulfamidas		
		Tetraciclinas		
		Tiazidas		
		Vancomicina		
		Necrosis papilar aguda		
		Analgésicos		

AINE: analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

modifica la osmolaridad urinaria y las concentraciones de sodio urinario superan los 40 meq/L. Algunos ejemplos de fármacos que provocan toxicidad aguda consisten en aminoglucósidos, sustancias de contraste radiológico y anestésicos fluorados; en pacientes con perfusión renal baja, los inhibidores de la ECA y los antiinflamatorios no esteroideos pueden causar insuficiencia renal aguda de tipo prerrenal reversible.

Los aminoglucósidos afectan sobre todo a las células tubulares proximales; interactúan electrostáticamente con el metabolismo de fosfolípidos aniónicos, en especial fosfoinosítidos, y pueden dar lugar a disfunción de lisosomas y disfunción mitocondrial.

Los aminoglucósidos afectan sobre todo a las células tubulares proximales. Interactúan electrostáticamente con el metabolismo de fosfolípidos aniónicos, en especial fosfoinosítidos, y pueden dar lugar a disfunción de lisosomas (acumulación de fosfolípidos en forma de cuerpos melanoideos) y disfunción mitocondrial (alteración de la respiración), entre otras causas. También provocan insuficiencia renal, por lo general no oligúrica transitoria, en 10 a 30% de los pacientes. Los regímenes terapéuticos con dosis constantes de aminoglucósidos a intervalos frecuentes (más que intermitentes) se relacionan con disfunción renal, igual que las concentraciones sanguíneas elevadas del fármaco, la edad avanzada y la depleción de volumen.

La nefrotoxicidad debida a medios de contraste incluye una combinación de toxicidad tubular directa y daño isquémico. Ocasiona vasoconstricción renal, agregación

eritrocitaria y obstrucción intratubular. Induce fragmentación del DNA de células tubulares y se relaciona con hipertonidad de estas sustancias. Produce redistribución de las proteínas de membrana. Puede ocurrir en plazo de 24 a 48 h hasta cinco días después de la exposición. Los pacientes con depleción de volumen y daño renal preexistente son más sensibles. La concentración urinaria de sodio es menor de 20 meq/L. El sedimento contiene células epiteliales y cilindros epiteliales. Los medios de contraste de baja osmolaridad disminuyen la posibilidad de daño renal.

La anfotericina B altera la permeabilidad de la membrana celular y en consecuencia afecta la función de las células del músculo liso vascular y tubular, lo que provoca varios defectos de transporte y vasoconstricción. Disminuye el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, lo cual produce daño tubular permanente que se manifiesta como acidosis tubular renal, defecto de la concentración renal, hipopotasemia y otras alteraciones electrolíticas. La excreción alta de potasio en forma aguda, que se observa durante la administración intravenosa del medicamento, se debe a afección de la permeabilidad de células tubulares distales y aumento del flujo pasivo de potasio. La nefrotoxicidad por anfotericina B depende de la dosis y aparece en 80% de los pacientes cuando la dosis acumulada es mayor de 2 gramos.

Los antiinflamatorios no esteroideos causan vasoconstricción renal con insuficiencia renal oligúrica. Inhiben a las prostaglandinas vasodilatadoras, lo que origina hipoperfusión renal.

La nefrotoxicidad debida a medios de contraste incluye una combinación de toxicidad tubular directa y daño isquémico

Los antiinflamatorios no esteroideos causan vasoconstricción renal con insuficiencia renal oligúrica; inhiben a las prostaglandinas vasodilatadoras y dan lugar a hipoperfusión renal

NEFROPATIA TUBULOINTERSTICIAL AGUDA

Puede ser ocasionada por numerosos fármacos; su forma predominante consiste en las características clínicas de la reacción hipersensible inducida por medicamentos. Dicha reacción es de idiosincrasia; aparece siete a 10 días después de la ingestión del medicamento con manifestaciones como fiebre, eritema cutáneo, artralgias y eosinofilia, que ocurren en 30% de los pacientes y se acompañan de hematuria, cilindros eritrocitarios, proteinuria, leucocituria, eosinofilia y aumento de IgE sérica.

La insuficiencia renal aguda es no oligúrica; su patogenia incluye depósitos de complejos inmunitarios alrededor de los túbulos, anticuerpos dirigidos contra la membrana basal tubular y un proceso primario mediado por células. La biopsia renal revela edema y reacción inflamatoria intersticial con linfocitos, monocitos, eosinófilos y células plasmáticas; con menor frecuencia aparece vasculitis y reacción granulomatosa que produce glomerulonefritis necrosante. Los antibióticos beta-lactámicos, en especial penicilina, meticilina, cefalosporinas, sulfamidas, alopurinol, fenitoína, tiazidas, furosemida, tetraciclinas, rifampicina y antiinflamatorios no esteroideos (naproxén e ibuprofén), son algunos medicamentos que generan este tipo de lesión.

La suspensión del fármaco previene mayor daño. El uso de esteroides puede ser útil para el paciente, ya que disminuye la duración del proceso agudo.

En la nefropatía tubulointersticial aguda, la insuficiencia renal aguda es no oligúrica y su patogenia incluye depósitos de complejos inmunitarios alrededor de los túbulos, anticuerpos dirigidos contra la membrana basal tubular y un proceso primario mediado por células

ENFERMEDAD TUBULAR CRÓNICA

Las lesiones tubulares crónicas constituyen un proceso lento pero inexorable. La importancia de la intervención terapéutica radica en que alrededor de 30 a 40% de los casos evolucionan a insuficiencia renal terminal. Algunos de los fármacos que ocasionan disfunción tubular crónica son tetraciclinas, demeclociclina, metoxifluorano y litio; sus manifestaciones suelen estar dominadas por trastornos hidroelectrolíticos funcionales, como síndrome de Fanconi y diabetes insípida nefrótica. En el caso del litio se ha descrito toxicidad aguda (necrosis tubular aguda y diabetes insípida nefrótica resistente a vasopresina) reversible cuando se suspende el medicamento. El daño crónico que se observa en pacientes psiquiátricos (los cuales además reciben neurolepticos) es de tipo intersticial, con atrofia tubular y esclerosis que producen daño permanente a la capacidad de concentración urinaria.

La nefropatía por analgésicos merece atención especial, ya que en los últimos decenios incrementó la incidencia de enfermedad renal terminal. El uso indiscriminado y por tiempo prolongado de analgésicos (en especial combinados) que contienen aspi-

Es de atención especial la nefropatía por analgésicos, ya que se ha incrementado la incidencia de enfermedad renal terminal en los últimos decenios; el uso indiscriminado y por tiempo prolongado de analgésicos, en ocasiones relacionados con antiinflamatorios no esteroideos, ocasionó el llamado síndrome analgésico

La nefropatía por heroína puede manifestarse como síndrome nefrótico y deterioro funcional progresivo

Se sabe de diversos medicamentos relacionados con alteraciones electrolíticas y desequilibrio acidobásico, los cuales ocasionan sólo afección funcional sin desarrollo de azoemia; la mayor parte son reversibles al suspender su administración

na, antipirina, fenacetina, paracetamol, salicilamida, cafeína y codeína, en ocasiones vinculados con antiinflamatorios no esteroideos, ha dado lugar al llamado síndrome analgésico, constituido por nefropatía (necrosis papilar y nefritis intersticial crónica), además de aterogénesis y enfermedad cardiovascular. En el mecanismo de lesión participan isquemia y citotoxicidad, cuyas manifestaciones clínicas son reducción de la filtración glomerular en diversos grados, piuria (con infección urinaria o sin ella), hematuria, proteinuria (glomerular y tubular), alteración de la capacidad de concentración y acidificación urinaria, disminución de la retención de sodio e hipertensión arterial. Durante exposiciones prolongadas se ha reconocido su vinculación al desarrollo de carcinoma de células de transición del urotelio.

GLOMERULOPATÍA SECUNDARIA A FÁRMACOS

Las lesiones glomerulares se relacionan con numerosos fármacos. En pacientes que reciben D-penicilamina y sales de oro ocurre proteinuria en límites nefróticos. Algunos antiinflamatorios no esteroideos (fenoprofén, mefenamato) pueden ocasionar proteinuria; con menor frecuencia la provocan captopril, probenecid, penicilina y mercurio. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos pueden ocasionar glomerulopatía de cambios mínimos vinculada a nefritis intersticial. La nefropatía por heroína puede manifestarse como síndrome nefrótico y deterioro funcional progresivo.

ALTERACIONES DE ELECTROLITOS Y DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

Hay diversos medicamentos vinculados con alteraciones electrolíticas y desequilibrio acidobásico, lo cual ocasiona sólo afección funcional sin desarrollo de azoemia. La mayor parte de las alteraciones son reversibles al suspender la administración del fármaco; por ello, enseguida se menciona una relación de estos casos:

- Hipopotasemia e hipomagnesemia: gentamicina, cisplatino, diuréticos, carboplatino.
- Hiponatremia: tiazidas, clorpropamida, vincristina, ciclofosfamida, clofibrato, citoxano, narcóticos, haloperidol, tioridazina, amitriptilina, flufenazina, antiinflamatorios no esteroideos, acetaminofén.
- Hiperpotasemia: inhibidores de la ECA, bloqueadores beta, heparina, diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprim con sulfametoxazol, ciclosporina, pentamidina.
- Acidosis tubular renal tipo 1: anfotericina B, litio, analgésicos, intoxicación por vitamina D, tolueno.
- Acidosis tubular renal tipo 2: inhibidores de la anhidrasa carbónica, tetraciclinas, 6-mercaptopurina, sulfamidas.
- Alcalosis metabólica: tiazidas.
- Diabetes insípida nefrótica: litio, demeclociclina, ciclofosfamida, vincristina.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar la urea y la creatinina sin alterar la función renal: trimetoprim con sulfametoxazol, cimetidina, probenecid, triamtereno, espironolactona, amilorida, vitamina C, cefalosporinas, fluocitocina, levodopa, alfametildopa, esteroides y tetraciclinas.

TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA

La toxicidad del cisplatino depende de la dosis; produce daño tubular proximal y distal, rara vez síndrome urémico hemolítico, así como poliuria y nefropatía por pérdida de magnesio. Su análogo carboplatino es menos nefrotóxico. La mitomicina puede originar insuficiencia renal, por lo general después de varios meses de tratamiento, y puede ser reversible con la suspensión del fármaco. El metotrexato produce vasoconstricción renal, lesión tubular y obstrucción por cristalización y precipitación en el túbulo distal.

La ciclofosfamida y la ifosfamida provocan cistitis hemorrágica cuando se utilizan dosis altas. También se ha informado de casos de síndrome de Fanconi y de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

La ciclofosfamida y la ifosfamida son motivo de cistitis hemorrágica cuando se utilizan dosis altas

Otra consecuencia del tratamiento quimioterapéutico es la lisis celular, que puede causar liberación de grandes cantidades de constituyentes nucleares y citoplasmáticos, así como de potasio, lo que ocasiona hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia y nefropatía por ácido úrico. Son de gran utilidad un buen gasto urinario, alcalinización de la orina y el uso de alopurinol; también es benéfico evitar otros nefrotóxicos.

DIAGNOSTICO

El primer paso es considerar los antecedentes de exposición del paciente a tipos específicos de fármacos cuyo posible efecto tóxico esté reconocido, y valorar su función renal así como las condiciones concomitantes que puedan influir, favorecer o reforzar la disfunción renal con la administración de un medicamento específico. Aunque las pruebas de función renal (BUN, creatinina, volúmenes urinarios, sodio urinario, osmolaridad urinaria, etc.) son poco sensibles cuando la afección es leve, permiten evaluar el descenso de la función renal, igual que estudios de gabinete como ultrasonido y gammagrafía renal. Los métodos para medir concentraciones séricas de fármacos son útiles sobre todo cuando la función renal está comprometida.

Para cada paciente en quien esté indicada la administración de un medicamento nefrotóxico en potencia deben considerarse los siguientes aspectos:

- Dosis exacta del medicamento. Es importante conocer la "ventana terapéutica" (zona entre niveles sanguíneos terapéuticos y posiblemente tóxicos).
- Seleccionar el fármaco menos tóxico con eficacia terapéutica similar.
- Factores que pueden influir en la biodisponibilidad, distribución, biotransformación y eliminación de fármacos nefrotóxicos.
- Los pacientes con declinación de la función renal o insuficiencia renal terminal en tratamiento de sustitución, requieren ajuste de la dosis de numerosos medicamentos.
- Factores de riesgo para nefrotoxicidad: depleción de volumen, edad avanzada y enfermedades coexistentes (diabetes, sepsis, enfermedad cardiovascular, hepatopatía, etcétera).

Hay algunas medidas profilácticas benéficas para evitar nefrotoxicidad, como hidratación con solución salina previa a la exposición al fármaco. Las cargas de sodio y el uso de furosemida, dopamina/dobutamina, antagonistas del calcio y manitol tienen efectos limitados.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994;5(2):125.
- Choudhury D, Ahmed Z. Drug-induced nephrotoxicity. *Med Clin North Am* 1997;81(3):705.
- Kaloyanides GJ. Antibiotic-related nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(supl 4):130.
- Lowenthal RM, Eaton K. Toxicity of chemotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10(4):967.
- Matzke GR, Frye RF. Drug administration in patients with renal insufficiency. *Minimizing renal and extrarenal toxicity. Drug Safety* 1997;16(3):205.
- Mueller PW, Price RG, Finn WF. New approaches for detecting threshold of human nephrotoxicity using cadmium as an example. *Environ Health Perspect* 1998;106(5):227.
- Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int* 1993;44:643.
- Thattai L, Vaamonde CA. Drug-induced nephrotoxicity: the crucial role of risk factors. *Postgrad Med* 1996;100(6):83,87,91.

90 ■ Poliquistosis renal

Enrique Romero-Romero
Antonio Jacobo Méndez

DEFINICIÓN

La enfermedad quística de los riñones tiene en común la presencia de cavidades renales rodeadas por epitelio y llenas de líquido o detritos semisólidos. Los quistes pueden ser únicos o múltiples, hereditarios o adquiridos, de inicio en la infancia o en edad adulta, silenciosos o sintomáticos desde el punto de vista clínico, y conducir o no a insuficiencia renal.

la poliquistosis renal es una afección hereditaria con dos patrones de transmisión; la forma más frecuente es la autosómica dominante, cuyas manifestaciones clínicas suelen aparecer en la edad adulta

La poliquistosis renal (también llamada enfermedad renal poliquística) es una de las formas de enfermedad quística de los riñones. Es una afección hereditaria con dos patrones de transmisión: la forma autosómica recesiva, por lo general poco frecuente, que suele tener presentación clínica en la infancia o la adolescencia, y la forma autosómica dominante, más frecuente, cuyas manifestaciones clínicas suelen aparecer en la edad adulta.

Los datos clínicos y el pronóstico de ambas formas son diferentes y suelen depender de su patrón hereditario más que de la edad de presentación, que es una característica relativa (la forma dominante también puede manifestarse durante la infancia). Por ello, en adelante se hará referencia a la enfermedad renal poliquística autosómica dominante, más que a la poliquistosis renal del adulto.

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante es una forma de poliquistosis renal determinada por un gen en el cromosoma 16. Su incidencia es variable, al parecer de acuerdo con la edad del paciente. Su frecuencia aumenta con la edad y se estima una variante de 1/200 a 1/1 000 personas. En series de necropsia su incidencia es de 1/500, y en ingresos hospitalarios es de 1/3 000. Se calcula que causa alrededor de 10% de los casos de insuficiencia renal terminal.

La característica de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante es la aparición y crecimiento de múltiples quistes renales en la corteza y médula de ambos riñones, por lo general esféricos, de paredes delgadas y con diámetros que varían de milímetros a centímetros

Este trastorno se caracteriza por aparición y crecimiento de múltiples quistes renales en la corteza y médula de ambos riñones, por lo general esféricos, de paredes delgadas y con diámetros que varían de milímetros a centímetros. Estos quistes aumentan el tamaño de los órganos e impiden su funcionamiento, al parecer por compresión y obstrucción localizada; están recubiertos por un epitelio cuboide bajo y contienen líquido color pajizo, que puede volverse hemorrágico con traumatismos o purulento con infecciones. En las etapas iniciales, los quistes pueden ser escasos y el tamaño del riñón normal; en etapas avanzadas, los riñones pueden crecer a volúmenes tan amplios como un balón de fútbol. Los quistes también pueden aparecer en hígado, bazo, páncreas, ovarios, pulmón, testículos, epidídimo, tiroides, útero, ligamento ancho, vejiga, tubo digestivo y vasos sanguíneos.

Se cree que los quistes son terminaciones ciegas de túbulos renales que no lograron unirse a nefronas funcionales en la etapa embrionaria, ya que el análisis de su contenido muestra composiciones similares a las que producen los túbulos proximal y distal del

riñón. En la pared de los quistes se han encontrado pólipos microscópicos que podrían obstruir los túbulos y producir expansión y formación de quistes. Sin embargo, ninguna de estas teorías explica el origen de los quistes extrarrenales. También se plantea formación alterada de matriz de colágena en los tejidos extracelulares y de las membranas basales, como se observa en cultivos celulares de la pared de los quistes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Por lo general hay antecedentes familiares de la enfermedad. Las manifestaciones más comunes son hematuria microscópica o macroscópica por traumatismos o ejercicio in-

tenso, que puede ocurrir hasta en 30% de los pacientes. También hay dolor en el flanco, la espalda y de manera ocasional en el abdomen; puede ser constante o intermitente, moderado, intenso o incapacitante. En 10% de los pacientes se presentan cálculos renales que, al igual que los coágulos sanguíneos, pueden originar episodios de cólico renal. La manifestación vascular más común es hipertensión arterial, que aparece hasta en 60% de los enfermos.

La tríada riñones palpables, hipertensión arterial y anomalías urinarias en individuos asintomáticos debe hacer sospechar este trastorno. Tal vez aparezcan otros síntomas, como cefalea, trastornos gastrointestinales, nicturia, polaquiuria y poliuria. Las complicaciones suelen ser infecciones urinarias, cálculos renales o sangrado retroperitoneal. Puede relacionarse con otras alteraciones, como hipernefromas y quistes o varicosos, hepáticos o pancreáticos, así como divertículos intestinales, anomalías de las válvulas cardíacas, aneurismas vasculares, hipertensión arterial y eritrocitosis.

Suele haber proteinuria no mayor de 2 g/día y niveles altos de eritropoyetina que ocasionan eritrocitosis, aunque algunos pacientes pueden tener anemia derivada de la hematuria. La azoemia progresa en forma lenta en ausencia de complicaciones, y los sujetos con insuficiencia renal en estadio final llegan a tener hematócrito más elevado que en otras enfermedades renales; no es común el edema ni la sobrecarga de líquidos, ya que hay tendencia a perder sal por el riñón.

El deterioro funcional del riñón tiene evolución variable. La primera manifestación de la enfermedad puede ser insuficiencia renal y aparecer en la infancia, pero también puede ocurrir a edad avanzada; lo ordinario es que aparezca después de los 40 años. Más de 50% de los pacientes pueden preservar su función renal hasta los 70 años, aunque la rapidez del deterioro depende de su vinculación con hipertensión arterial.

Con el paso del tiempo también puede haber crecimiento quístico en otras localizaciones, además del riñón; en el caso del hígado tal vez aparezca como hepatomegalia masiva. Otras complicaciones son hemorragias subaracnoideas por aneurismas intracraneales, que causan muerte o daño neurológico a cerca de 10% de los pacientes; colapso e insuficiencia de las válvulas cardíacas; perforación de los divertículos intestinales, que se informa hasta en 83% de los casos, y mayor frecuencia de hernias hiatales e inguinales. La incidencia de neoplasias renales bilaterales, al parecer mayor que en la población general, suele presentarse como crecimientos renales asimétricos, con mayor frecuencia y cantidad de hematuria, además de pérdida de peso.

La tríada riñones palpables, hipertensión arterial y anomalías urinarias en individuos asintomáticos debe hacer sospechar enfermedad renal poliquística autosómica dominante

El deterioro funcional del riñón tiene evolución variable, y la primera manifestación de la enfermedad puede ser insuficiencia renal de aparición en la infancia

DIAGNOSTICO

La aparición de quistes renales, casi siempre bilaterales, es indicativa de la enfermedad, aunque en algunos casos se observan escasos quistes unilaterales. En caso de sospecha, son útiles para el diagnóstico los antecedentes familiares, la edad del paciente y la presencia de quistes extrarrenales. En etapas tempranas, y en ausencia de compromiso extrarrenal, el método diagnóstico más eficaz es la vigilancia abdominal con ultrasonido dos a tres veces al año. Si hay incremento de los quistes u ocurre afección extrarrenal, se establece el diagnóstico de enfermedad poliquística renal autosómica dominante. En etapas tempranas, la tomografía axial computada puede mostrar con mayor precisión la presencia de pequeños quistes renales.

Es intrascendente identificar la afección extrarrenal, por lo que no se indica la ultrasonografía abdominal total, a menos que haya datos que sugieran disfunción de algún órgano. Asimismo, en pacientes asintomáticos no se recomienda angiografía carotídea sistemática ni tomografía axial computada de la cabeza en busca de aneurismas vasculares; tampoco se necesita ecocardiografía sistemática para valorar afección valvular. La ultrasonografía ha desplazado a las urografías excretoria y retrógrada, que no están indicadas con claridad.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe establecerse con otras enfermedades quísticas renales, como quistes simples, enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, enfermedad quística renal adquirida,

enfermedad quística medular y riñón esponjoso medular, así como otros defectos tubulares, como síndrome de Bartter, síndrome de Liddle, acidosis tubular renal tipos 1, 2 y 4, enfermedad de Hartnup, cistinuria y síndrome de Fanconi.

TRATAMIENTO

Por lo general se orienta a prevenir las complicaciones de la enfermedad y preservar el funcionamiento renal. Es importante informar a los sujetos con antecedentes familiares sobre la enfermedad, sus manifestaciones y patrón hereditario. Los enfermos con nefromegalia deben evitar deportes de contacto físico o cualquier actividad que los exponga a traumatismos. Los episodios de hematuria macroscópica se tratan de manera conservadora con reposo en cama, analgésicos e hidratación; es necesario evitar la manipulación instrumental de vías urinarias por el alto riesgo de infecciones de éstas o de los quistes. En pacientes con infección urinaria se realizan cultivos de orina y sangre para guiar la selección del antibiótico adecuado; la falta de respuesta a este tratamiento sugiere infección de los quistes.

La hipertensión debe tratarse de manera agresiva. Aún no se establece la importancia de la restricción de fósforo o proteínas, o la punción del quiste en la preservación de la función renal. Se recomienda vigilancia anual de los valores de creatinina sérica, y con mayor frecuencia cuando inicie la retención. Se pondrá atención a la aparición de complicaciones, como hemorragias intraquísticas o retroperitoneales, cálculos o neoplasias renales, para establecer el diagnóstico temprano.

Es importante evitar el daño renal que producen los analgésicos, la obstrucción, la infección urinaria, los antibióticos nefrotóxicos, la hipertensión y la deshidratación e inadecuada ingestión de sal. En caso de grandes quistes con peligro de rotura, o que compriman estructuras importantes, puede requerirse punción o nefrectomía.

La hipertensión debe tratarse de manera agresiva y se recomienda vigilancia anual de los valores de creatinina sérica; debe establecerse diagnóstico temprano de las complicaciones, como hemorragias intraquísticas o retroperitoneales

LECTURAS RECOMENDADAS

- Asplin JR, Coe FL. Hereditary tubular disorders. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (ed). Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. McGraw-Hill, 1998:1562.
- Gabow PA. Cystic disease of the kidney. En: Wyngaarden JB, Smith LH. Cecil textbook of medicine. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1998:644.
- Grantham JJ, Gabow PA. Polycystic kidney disease. En: Schrier RW, Gottschalk CW. Diseases of the kidney, vol I. 4th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1988:583.
- Welling LW, Grantham JJ. Cystic and developmental disease of the kidney. En: Brenner & Rector. The kidney, vol II. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1991:1657.

91 ■ Infecciones de vías urinarias

Silvia M. A. Corona López
Enrique González Montoya

INTRODUCCIÓN

La infección bacteriana de mayor prevalencia es la de vías urinarias; por tanto, es la que deriva en más número de consultas. Se estima que en Estados Unidos ocurren cada año seis millones de visitas al médico por este motivo. En hospitales es la infección más frecuente y el origen más común de bacteriemia por gramnegativos; origina más de 300 mil internamientos anuales e incrementa la morbilidad de los pacientes. Además,

el costo de su tratamiento y complicaciones constituye un problema de salud pública, sobre todo a largo plazo.

DEFINICIÓN

Se considera infección de vías urinarias cuando aparecen 100 000 o más colonias de bacterias en cultivos de orina. Para su estudio deben considerarse los siguientes términos:

Se considera infección de vías urinarias cuando hay 100 000 o más colonias de bacterias en cultivos de orina

Bacteriuria. Presencia de bacterias en orina.

Bacteriuria asintomática. Presencia de bacteriuria significativa en ausencia de síntomas; es más frecuente en la mujer embarazada.

Uretritis y cistitis agudas. Inflamación de la uretra y epitelio vesical por infección sintomática.

Cistitis crónica. Infección de presentación repetida; es importante no confundirla con recaída, que es la recurrencia de bacteriuria por el microorganismo original luego de dos semanas de suspendido el tratamiento.

Reinfección. Recurrencia de bacteriuria por un nuevo microorganismo.

Pielonefritis aguda. Síndrome caracterizado por dolor en el flanco, fiebre y ataque al estado general; lo provoca la invasión bacteriana del parénquima renal.

Pielonefritis crónica. Dilatación pielocalicea con cicatrización cortical y nefritis intersticial, a consecuencia de infección bacteriana del parénquima renal.

Es importante destacar que estos conceptos se refieren sobre todo al diagnóstico radiológico y patológico.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La bacteriuria y las infecciones urinarias ocurren con mayor frecuencia en la mujer. Se ha establecido que, según el grupo de edad, 10 a 20% de las mujeres padecerán durante su vida infección de vías urinarias, como se muestra en el cuadro 91-1. Cuando aparecen este tipo de infecciones en varones de cualquier edad es obligatoria la valoración urológica por la alta frecuencia de anomalías estructurales (válvulas, malformaciones, secuelas obstructivas y neurógenas).

En la mujer hay relación estrecha entre infección urinaria y relaciones sexuales, ya que muchos episodios de bacteriuria se desarrollan 24 horas después del acto sexual. En los últimos años se ha identificado como grupo de alto riesgo a los homosexuales activos. Las mujeres con grupos sanguíneos A o AB no secretores también se consideran de alto riesgo de contraer estas infecciones. Los diabéticos tienen mayor riesgo de adquirir infección urinaria sintomática; se considera que 100% de estos pacientes la presentarán cuando se hospitalicen y se les practique cateterismo vesical. La infección prostática en el varón joven puede ocurrir sin anomalías estructurales.

En 90% de los sujetos que permanecen con sonda vesical durante 72 horas o más se encuentra colonización bacteriana. Asimismo, la bacteriuria persiste en 1 a 2% de los pacientes después de cateterismo vesical único.

En 90% de los sujetos que permanecen con sonda vesical durante 72 horas o más se encuentra colonización bacteriana

Cuadro 91-1. Incidencia de infección de vías urinarias según edad y sexo

Grupo de edad	Incidencia (%)	Relación V:M
Neonatal	1	1:5
Preescolar	1.5 a 3	1:10
Escolar	0.2	1:30
Reproductiva	2.5	1:50
Geriátrica	10 a 30	1:1

V:M - varón:mujer.

El daño con cicatrices que pueden dar lugar a insuficiencia renal se produce en niños antes de los cinco años de edad, pero en adultos no se ha encontrado esta alteración. Mediante diversos estudios se ha determinado que ocurren cinco infecciones al año por cada 10 mil varones universitarios sanos.

En 20% de las mujeres con vida sexual activa aparece disuria; de ellas, 50% acude a consulta médica, 33% tiene síndrome uretral agudo y 66% infección verdadera.

PATOGENIA

La cercanía de la uretra con vagina y recto en la mujer permite que las bacterias emigren a la región periuretral y a la vejiga, donde se produce la infección si el microorganismo logra establecerse

Las infecciones urinarias son muy frecuentes porque la orina es un medio de cultivo, aunque por lo común estéril debido a concentraciones altas de urea, hiperosmolalidad medular renal, pH urinario ácido y presencia de ácidos orgánicos. La cercanía de la uretra con vagina y recto en la mujer permite que las bacterias emigren a la región periuretral e incluso a la vejiga, donde se produce la infección si el microorganismo alcanza a establecerse, lo cual ocurre en 95 % de los casos; en el restante 5 % se produce a través de las vías hematógena y linfática.

Hay factores intrínsecos y extrínsecos que condicionan esas infecciones.

Factores intrínsecos

- Obstrucción de vías urinarias, estasis, reflujo vesicoureteral.
- Embarazo y vejez.
- Actividad sexual en la mujer.
- Hiperosmolalidad de la médula renal que inhibe la diapédesis de polimorfonucleares.
- Células epiteliales vaginales con mayor adhesividad a las cepas de *E. coli*.
- Diferencias en la localización de receptores celulares para bacterias uropáticas en riñón y vejiga.
- Respuestas inmunitarias a la persistencia de antígenos bacterianos y reacciones cruzadas entre la proteína de Tam Horsfall y las bacterias gramnegativas, con mayor sensibilidad a presentar estas infecciones.

Factores extrínsecos

- Algunas cepas de *E. coli* tienen mayor virulencia por mayor adhesividad mediada por fimbrias que interactúan con un receptor específico P de las células epiteliales.
- La instrumentación de vías urinarias es el factor más importante en las infecciones urinarias hospitalarias, y el uso de sonda vesical es su causa fundamental; ningún procedimiento (antisepsias de la bolsa colectora, profilaxis antimicrobiana) logra evitarlas. La sonda vesical sólo debe emplearse cuando es imprescindible, y debe retirarse lo antes posible.
- El agente infeccioso más frecuente en estos casos es *E. coli*.

En el cuadro 91-2 se muestran otros microorganismos causantes, y en el cuadro 91-3 los mecanismos y los gérmenes.

Cuadro 91-2. Microorganismos causantes de infección de vías urinarias bajas en el medio extrahospitalario

Bacteria	%	Bacteria	%
<i>E. coli</i>	65	<i>Streptococcus</i>	6
<i>Klebsiella</i>	8	<i>Proteus</i>	6
<i>Enterococos</i>	8	<i>Pseudomonas</i>	4
<i>Staphylococcus</i>	3	Otras	3

Cuadro 91-3. Microorganismos causantes de pielonefritis aguda

<i>Infección</i>	<i>% de casos</i>	<i>Infección</i>	<i>% de casos</i>
Ascendente		Hematógena	
<i>Escherichia coli</i>	80 a 90	<i>Staphylococcus aureus</i>	2 a 5
<i>Proteus mirabilis</i>	2 a 5	<i>Candida albicans</i>	1 a 3
<i>Klebsiella</i> sp	2 a 5	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2.5		
<i>Mycoplasma hominis</i>	1		
<i>Ureaplasma</i>	1		
<i>Pseudomonas</i> sp	1		

DIAGNOSTICO

La sintomatología depende de la localización del proceso, aunque es inespecífica.

Uretritis

Se presentan polaquiuria, disuria, ardor a la micción, urgencia y dolor suprapúbico con bacteriuria o sin ésta, con frecuencia sin hipertermia. Es necesario diferenciar estos cuadros si se relacionan con transmisión sexual, que en 50% de los casos es originada por gonococo; de las infecciones no gonocócicas, 50% se deben a *Chlamydia trachomatis*, 10% a *Ureaplasma urealyticum* y otras a *Trichomonas vaginalis* o virus del herpes simple tipo II. Además del cuadro clínico, en el examen general de orina se puede encontrar piuria; no hace falta realizar urocultivo, pero si se hace se obtienen más de 100 000 colonias de bacterias en orina. Debido a su mayor especificidad, se recomienda contar las colonias/cm³ de orina, en cuyo caso se obtienen 1 000 colonias por centímetro cúbico.

El uso de tiras reactivas para medir proteinuria y hematuria ayuda al diagnóstico. La reducción de nitritos en esas tiras tiene sensibilidad de 35 a 85 % y especificidad de 90% para determinar bacteriuria. La prueba de estearasa leucocitaria tiene sensibilidad de 40 a 70% y especificidad de 64 a 82% para bacteriuria, pero dichos parámetros se incrementan cuando se utiliza la primera orina de la mañana.

Cistitis aguda

Se presentan disuria, polaquiuria, nicturia, tenesmo vesical, hematuria, hipertermia no mayor de 38°C si el paciente sólo cursa con cistitis, pues se considera que hasta en 30% de los casos coexiste pielonefritis subclínica.

El estudio del sedimento urinario puede revelar bacteriuria, y la tinción de Gram orienta hacia la causa; la sensibilidad de esta prueba aumenta cuando se centrifuga la orina. La presencia de piuria en una muestra de orina de la parte media del chorro es un buen marcador para diferenciar entre contaminación e infección de vías urinarias. Eritrocituria y hematuria macroscópica sugieren cistitis importante.

No es esencial el cultivo de orina antes del tratamiento y deberá considerarse el costo. La biometría hemática muestra leucocitosis por polimorfonucleares.

El estudio del sedimento urinario puede manifestar bacteriuria, y la tinción de Gram orientar hacia las causas; la sensibilidad de esta prueba aumenta cuando se centrifuga la orina; la presencia de piuria en una muestra de orina de la parte media del chorro es un buen marcador para diferenciar entre contaminación e infección de vías urinarias

Pielonefritis aguda

Los síntomas más frecuentes de esta infección son hipertermia (por lo regular mayor de 38.5°C), escalofríos, dolor en flancos con irradiación hacia fosas ilíacas, ataque al estado general, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea y cefalea. En la exploración por lo general se encuentra sensibilidad a la percusión con el puño de la mano en el ángulo costovertebral correspondiente.

La enfermedad puede confundirse con diversas entidades patológicas, como neumonía basal, infarto del miocardio, hepatitis aguda, colecistitis, enfermedad pélvica

inflamatoria y herpes zoster antes de la erupción vesicular. El cuadro clínico puede evolucionar a choque séptico. En 1 a 3% de los pacientes tal vez ocurra infección metastásica en otros sitios debido a sepsis de vías urinarias; entre los más frecuentes están endocardio, meninges, ojo y vértebras.

La biometría hemática muestra leucocitosis neutrofílica importante y, en casos graves, anemia. Aunque la presencia de cilindros leucocitarios no es específica, indica infección renal aguda. Es necesario realizar urocultivo en estos pacientes, ya que pueden tener infección crónica de vías urinarias inferiores tratada de manera parcial o con resistencia bacteriana; sin embargo, no deben esperarse los resultados para iniciar el tratamiento. Cualquier desarrollo bacteriano obtenido de punción suprapúbica es significativo. De los casos de pielonefritis aguda no complicada, 80% presenta 100 000 colonias/cm³ de orina, y 10 a 15% entre 10 000 y 100 000 colonias por centímetro cúbico.

La mayoría de los varones suele tener infecciones complicadas; un umbral diagnóstico de 10 000 colonias en una "muestra al acecho", de mayor sensibilidad que el criterio tradicional de 100 000 colonias, sin sacrificar especificidad.

Los falsos positivos y negativos del examen general de orina se deben a diversos factores, como contaminación de la muestra, momento de la recolección e interferencia con otras sustancias (glucosa, urobilinógeno, ácido ascórbico). El pH alterado alcalino se relaciona con infección por *Proteus*.

Hay controversia respecto de los métodos para recolectar orina de los uroquívicos, ya que la cateterización de vejiga tiene riesgo de infección de 4 a 6%, por lo que algunos autores proponen tomar la muestra de orina emitida en la mañana, previo aseo exhaustivo mediante la técnica adecuada (de adelante hacia atrás), uso de gasas estériles y tintura de jabón verde (no deben utilizarse benzalconio ni jabones PhisoHex, porque tienen efecto inhibitorio en el cultivo). La recolección deberá hacerse siempre del chorro medio. La siembra se efectuará una hora antes de recolectar la orina; si es necesario guardarla, se refrigerará para impedir la reproducción bacteriana.

La punción vesical suprapúbica tiene seguridad aceptable; sin embargo, se reserva para situaciones especiales. Los hemocultivos tomados de pacientes con pielonefritis aguda son positivos en 25% de los casos, y deben efectuarse en todos los pacientes enfermos de gravedad.

Hasta donde sea posible, es necesario distinguir entre infección de vías urinarias superiores y vías urinarias inferiores, ya que la reacción al tratamiento y el pronóstico son diferentes. Las pruebas de Stamey (cateterismo ureteral) y de Fairley (lavado vesical) son sensibles, pero poco prácticas.

Las pruebas no invasivas, como medición de la capacidad máxima de concentración urinaria, enzimas urinarias (deshidrogenasa láctica, glucuronidasa beta), proteínas urinarias (microglobulina beta-2) o centelleografía con galio, tienen limitaciones en cuanto a su aplicación. La identificación de bacterias cubiertas con ácido ayuda a comprobar infección de vías superiores. La prueba terapéutica de fracaso con monodosis y los datos clínicos de infección de vías urinarias inferiores indican pielonefritis subclínica en 30 a 70% de los casos.

La placa simple de abdomen permite detectar cálculos, estimar el tamaño renal y descartar otros diagnósticos. La urografía excretoria sirve para determinar anomalías anatómicas de vías urinarias; debe efectuarse siempre con placa transiluminación y es imprescindible en pacientes varones; se recomienda llevarla a cabo tres a seis semanas después de haber curado la infección, con vigilancia de la función renal. La cistoscopia se emplea sólo en casos especiales. La tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear sirven para demostrar complicaciones, como absceso perirrenal. El gammagrama con ácido dimercaptosuccínico marcado con ^{99m}Tc ayuda a diagnosticar infecciones de vías urinarias superiores y puede localizar una lesión parenquimatosa renal en etapa temprana. En el diagrama de flujo de la figura 91-1 se muestra el diagnóstico diferencial de los síntomas de infección urinaria en mujeres adultas.

TRATAMIENTO

El tratamiento principal consiste en administración de antimicrobianos; sin embargo, también se necesitan medidas generales, como hidratación, analgesia y acidificación de

Hasta donde sea posible, es necesario distinguir entre infección de vías superiores e inferiores, ya que la reacción al tratamiento y el pronóstico son diferentes

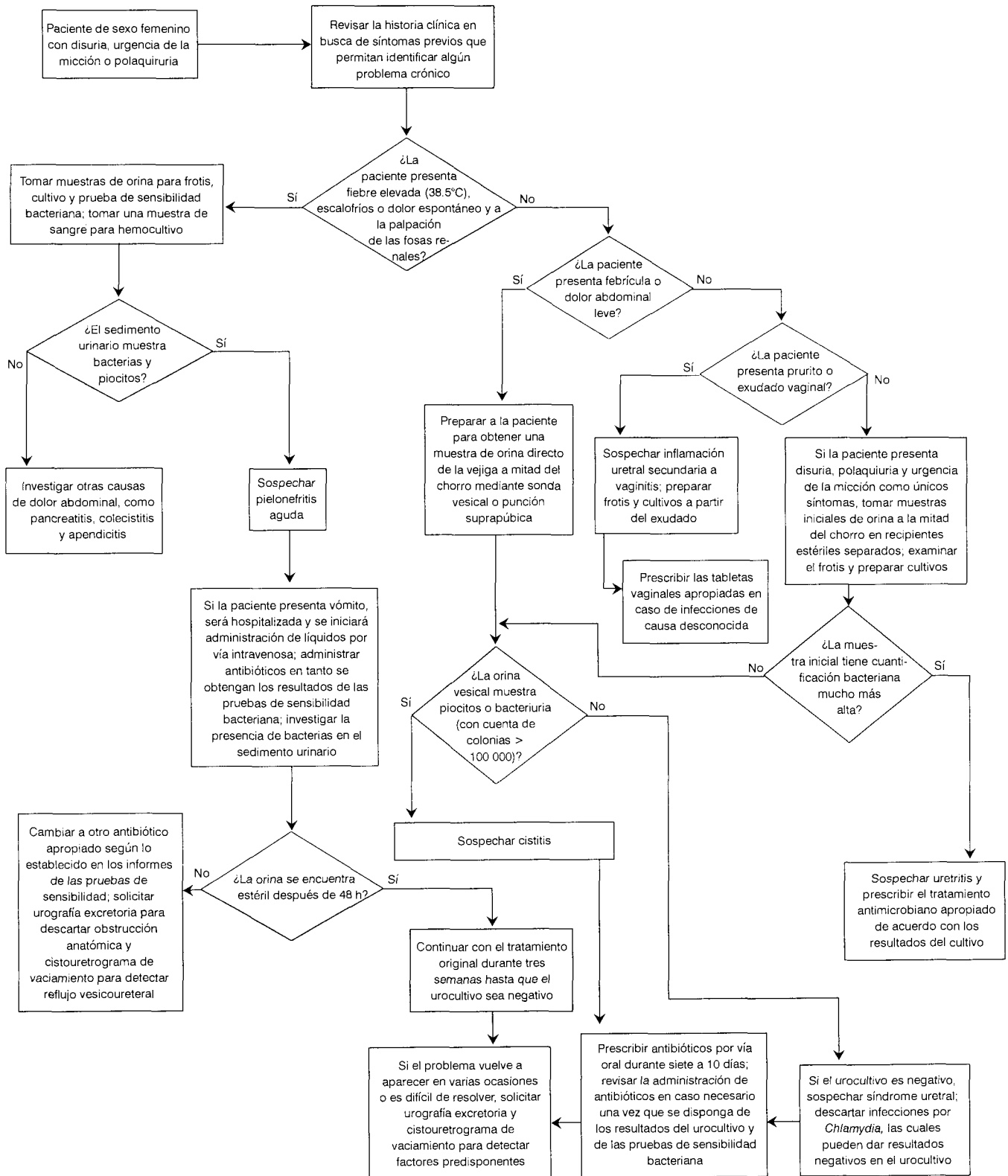


Fig. 91-1. Diagnóstico diferencial de la infección de vías urinarias en mujeres adultas.

Cuadro 91-4. Pautas antimicrobianas en la infección de vías urinarias

Cortas	Largas
Monodosis, 3 a 5 días	Pielonefritis aguda complicada, 15 a 20 días
Infección de vías urinarias no complicada	Pielonefritis crónica, 20 a 30 días
	Prostatitis crónica, 30 a 60 días
Medias	Supresora
Infección de vías urinarias complicada	Reflujo, meses
Pielonefritis aguda	Infección de vías urinarias recurrente, meses
Prostatitis	

El tratamiento principal consiste en administración de antimicrobianos; sin embargo, también son necesarias medidas generales, como hidratación, analgesia y acidificación de la orina

la orina. El objetivo es la resolución clínica y la erradicación bacteriológica. Los niveles urinarios de los agentes antimicrobianos permiten predecir mejor la reacción que los niveles séricos. En el cuadro 91-4 se muestran las pautas antimicrobianas a seguir.

La duración del tratamiento depende de la situación clínica. En general, se considera que la uretritis y la cistitis en mujeres se curan con dosis única en 90% de los casos. Los medicamentos más utilizados se muestran en el cuadro 91-5.

Los regímenes de siete a 14 días en infecciones recurrentes o reinfección son los más aceptados. El tratamiento con dosis múltiples se muestra en el cuadro 91-6.

La mayoría de los pacientes con pielonefritis aguda se tratan con terapéutica sistémica; las cefalosporinas de tercera generación, así como aztreonam o imipenem, son fármacos de primera elección y los únicos eficaces contra *Streptococcus faecalis*. El tratamiento intravenoso de la pielonefritis aguda se expone en el cuadro 91-7. Cuando se controla la hipertermia durante 48 horas puede cambiarse a tratamiento oral, que en la mujer se administra durante dos semanas; en el varón se recomienda extenderlo a seis semanas por la alta proporción de recaídas en 50% de los casos antes de un año. Los medicamentos y las dosis para el tratamiento oral de pielonefritis aguda leve se muestran en el cuadro 91-8.

Las recaídas se producen cuando el microorganismo no se ha erradicado de tejido renal o prostático.

En la enfermedad litiasica, después de la extracción de cálculos se administra tratamiento de supresión con 50% de la dosis ordinaria de trimetoprim con sulfametoxazol, amoxicilina, cefalexima o quinolona durante uno a tres meses.

En la figura 91-2 se presenta un algoritmo con los lineamientos para tratar infecciones urinarias.

CASOS ESPECIALES

Embarazo

El tratamiento de la bacteriuria asintomática en el embarazo se presta a controversia; sin embargo, no tratarla da lugar a procesos infecciosos que pueden generar premadurez del producto y bajo peso al nacer

El tratamiento de la bacteriuria asintomática en el embarazo se presta a controversia; sin embargo, no tratarla ocasiona procesos infecciosos que pueden generar premadurez del producto y bajo peso al nacer.

Cuadro 91-5. Tratamiento con dosis única de la cistitis aguda no complicada en mujeres

<i>Medicamento</i>	<i>Dosis</i>	<i>Medicamento</i>	<i>Dosis</i>
Trimetoprim	400 mg	Sulfisoxazol	2 g
Trimetoprim con sulfametoxazol	320 mg	Ciprofloxacina	250 mg
	1 600 mg	Norfloxacina	400 mg
Nitrofurantoina	200 mg	Aztreozam*	500 mg
Amoxicilina	3 g	Kanamicina	1 g
Amoxicilina con clavulanato	500 mg	Tobramicina	1 g
Ampicilina	3.5 g	Fosfomicina (Trometamol)	500 mg
Cefalosporina de primera generación	2 g		

* Sólo en pacientes con riesgo de nefrotoxicidad.

Cuadro 91-6. Tratamiento de dosis múltiples por vía oral de la cistitis aguda

Medicamento	Dosis (mg)	Intervalo (horas)
Trimetoprim	100 (200)	12 (24)
Trimetoprim con sulfametoxazol	160 y 800	12
Nitrofurantoína	100	6
Amoxicilina	500	6
Amoxicilina con clavulanato	500	8
Cefalosporina de primera generación	500	6
Ciprofloxacina	250	12
Norfloxacina	400	12
Ofloxacina	200	12
Sulfisoxazol	500	6
Tetraciclina	500	6

Vejez

En ancianos y sujetos inmunodeficientes es útil la profilaxis con ciprofloxacina, ya que este fármaco alcanza niveles altos en tejidos; sin embargo, puede condicionar resistencia bacteriana, por lo que debe usarse con precaución. En casos de vejiga neurogénica, el sondeo intermitente es mejor que la instalación de sonda permanente, ya que ésta acarrea con mayor frecuencia infección ascendente.

Diabetes

La infección más frecuente en este grupo de pacientes es la urinaria, secundaria a neuropatía vesical y a embarazo, sobre todo en mujeres jóvenes. En sujetos mayores de 55 años de edad se encuentra a menudo bacteriuria sintomática; en ocasiones los cuadros de descontrol metabólico son el único signo que puede orientar hacia estas infecciones.

Los diabéticos con frecuencia presentan pielonefritis. Como ya padecen glomerulopatía con nefroangioesclerosis y lesiones intersticiales, pueden tener cuadros clínicos tan graves como necrosis papilar; esto ocasiona que el tratamiento sea menos efectivo y ocurran recaídas.

A menudo aparece pielonefritis en los diabéticos, y como ya padecen glomerulopatía con nefroangiosclerosis y lesiones intersticiales, pueden presentar cuadros clínicos tan graves como necrosis papilar, por lo que el tratamiento suele ser menos efectivo, con recaídas

COMPLICACIONES

Abscesos renal y perirrenal

Esta complicación consiste en la supuración del parénquima renal o de la fascia perirrenal, los cuales pueden coexistir. Es más frecuente en el riñón derecho y su mortalidad es de

Cuadro 91-7. Tratamiento intravenoso de la pielonefritis aguda

Medicamento	Dosis*	Intervalo (horas)
Gentamicina	1.5 mg/kg	8
Ceftriaxona	1 g	12
Trimetoprim con sulfametoxazol	160 y 18 mg	12
Amikacina	500 mg	12
Gentamicina	1.5 mg/kg	8
Cefazolina	1 g	8
Ciprofloxacina	200 mg	12

* Cálculo para pacientes de 70 kg de peso.

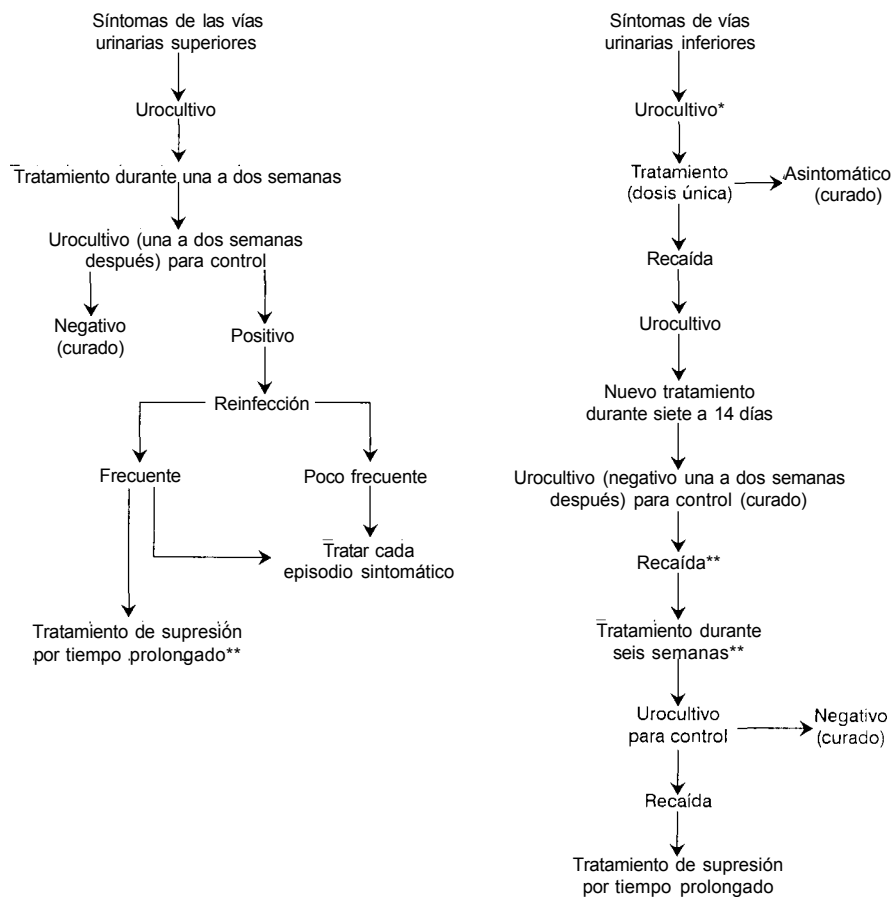
Cuadro 91-8. Tratamiento antimicrobiano oral de la pielonefritis aguda leve

Medicamento	Dos/5 (mg)	Intervalo (horas)
Trimetoprim	100	12
Trimetoprim con sulfametoxazol	160 y 800	12
Cefalosporina de primera generación	500	6
Amoxicilina	500	8
Amoxicilina con clavulanato	500	8
Ciprofloxacina	250	12
Norfloxacina	400	12
Ofloxacina	200	12

50%. Puede ser consecuencia de pielonefritis por diseminación hematógena. Los factores predisponentes son diabetes, litiasis y uso de drogas inyectables.

Los abscesos intrarrenales pueden deberse a *Staphylococcus aureus*; los secundarios a pielonefritis son originados por gramnegativos. Los hemocultivos son positivos sólo en 20 a 40% de los casos. El diagnóstico se sospecha inicialmente por cuadro clínico insidioso, fiebre persistente y anemia. La urografía excretoria es útil para identificar este trastorno; sin embargo, la ultrasonografía, la tomografía axial computada y el galio-67 ayudan al diagnóstico temprano.

Los abscesos intrarrenales pueden deberse a *Staphylococcus aureus*; los secundarios a pielonefritis son originados por gramnegativos; el diagnóstico se sospecha inicialmente por cuadro clínico insidioso, fiebre persistente y anemia



* Excepto en mujeres con disuria.

** En pacientes sin uropatía obstructiva se puede optar por acidificar la orina.

Fig. 91-2. Algoritmo para el tratamiento de infecciones urinarias.

La confirmación se hace por punción directa guiada por tomografía axial computada o ultrasonido. El tratamiento es quirúrgico.

Malacoplaquia

Es un trastorno inflamatorio granulomatoso raro que ocurre cuando *E. coli* se vincula a un defecto fagocítico de los macrófagos. Se observa en sujetos con trasplante renal. Mediante cistoscopia se observan placas de color amarillo pardo con grandes agregados histiocitarios (células de von Hanseman) que se consideran restos de microorganismos calcificados. La urografía excretoria puede mostrar masas unifocales o multifocales. La angiografía renal revela una masa vascular.

El tratamiento consiste en trimetoprim con sulfametoxazol, asociado a betanecol. En ocasiones se necesita intervención quirúrgica.

Pielonefritis xantogranulomatosa

Es una forma atípica de infección renal grave y crónica que se debe a reemplazo de tejido renal por macrófagos e inclusiones lipídicas. Se relaciona con infección por *Proteus*, y en 80% de los casos se encuentran cálculos opacos. Es más frecuente en la mujer. Se puede confundir con cáncer renal, hidronefrosis y tuberculosis renal. La urografía excretoria es poco específica. La angiografía renal proporciona el diagnóstico en la mayor parte de los casos, pero en ocasiones éste se realiza por intervención quirúrgica. La tomografía axial computada de riñón permite establecer el diagnóstico por reconocimiento de tejido lipídico anormal en la silueta renal. El tratamiento es quirúrgico, con nefrectomía total o parcial combinada con terapéutica antimicrobiana, por lo general con quinolonas.

La pielonefritis xantogranulomatosa es una forma atípica de infección renal grave y crónica debida a reemplazo de tejido renal por macrófagos e inclusiones lipídicas; es más frecuente en la mujer

Prostatitis

Es la inflamación de la próstata y para su estudio puede clasificarse en aguda, crónica, no bacteriana y prostatodinia.

El germen causal más frecuente es *E. coli*, y en 10% de los casos *Streptococcus faecalis*. El cuadro clínico incluye fiebre, escalofríos, polaquiuria, disuria, y dolor sacro y perineal. Al tacto se advierte próstata con aumento de volumen y dolorosa; por lo general hay bacteriuria. El tratamiento consiste en aminoglucósidos y trimetoprim con sulfametoxazol durante seis semanas. La mayor parte de los antimicrobianos tiene escasa penetración en la próstata, pero la inflamación la incrementa.

La prostatitis crónica es causa de infecciones recurrentes. Primero se debe identificar el foco prostático y tratar la bacteriuria, y después efectuar urocultivo y espermocultivo, previo masaje prostático.

Los cálculos prostáticos pueden actuar como focos persistentes. El trimetoprim con sulfametoxazol penetra bien este tejido, pero el tratamiento debe prolongarse ocho a 12 semanas. Las quinolonas también son eficaces.

En la prostatitis no bacteriana hay datos similares a los observados en la bacteriana: se encuentran más de 10 leucocitos por campo y algunos macrófagos en secreciones prostáticas. Los urocultivos son negativos. Las causas más frecuentes son *Ureaplasma urealyticum* y *Chlamydia trachomatis*. Se recomienda administrar tetraciclina o eritromicina y analgésicos, así como aplicar masaje y sediluvios.

La prostatodinia es similar a la prostatitis desde el punto de vista clínico, pero carece de datos de inflamación y los urocultivos son negativos. Se considera secundaria a estrés emocional, disfunción primaria de la micción o ambos aspectos.

La prostatitis crónica es causa de infecciones recurrentes, por lo que primero se debe identificar el foco prostático y tratar la bacteriuria, y después efectuar urocultivo y espermocultivo

Epididimitis

Ocurre por contacto sexual en menores de 35 años de edad. Es secundaria a uretritis (*N. gonorrhoeae* y *Chlamydia*). En varones mayores se vincula a anomalías estructurales.

les, prostatitis o instrumentación de vías urinarias. La causa más frecuente es *E. coli*, aunque también puede originarse por *Pseudomonas*.

El cuadro clínico se caracteriza por tumefacción del escroto, dolor y disuria. Debe investigarse secreción uretral y vaginal en la pareja. Si no cede el cuadro clínico se realizará aspiración directa.

El diagnóstico diferencial temprano se hace con torsión testicular mediante apoyo de ultrasonido Doppler o gammagrama con ^{99m}Tc. Se trata con reposo, bolsas de hielo en el escroto, tetraciclina, eritromicina y doxiciclina.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bishop MC. Urosurgical management of urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1994;32:75.
 De Pinho GS. Urinary tract infection in men with AIDS. *Genitourin Med* 1994;70(1):30.
 Fowler JE. Urinary tract infections in men: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1990; 10:138.
 Gumara M, Perellon L. Asymptomatic microhematuria in the adult. *Ann Med Intern* 1993; 10(8):403.
 Halimi SL, Corticelli P, Ben Hamon PY. Acute pyelonephritis in diabetic patients. *Rev Pract* 1993;43(9): 1101.
 Jamilton JM. The urethral syndrome and its management *J Antimicrob Chemother* 1994;33:63.
 Krieger JN, Ross Su. Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol* 1993; 149(5): 1046.
 Loui TJ. Ciprofloxacin, oral quinolone for the treatment of infections with gram-negative pathogens: Committee on Antimicrobial Agents. *Can Med Assoc J* 1994;150(5):669.
 Mitchell MA, Markovitz DM, Killen PD. Bilateral renal parenchymal malacoplakia presenting as fever of unknown origin: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994;18(5):704.
 Vericagne LM, Zhanel GG. Recommended treatment for urinary tract infection in pregnancy. *Ann Pharmacother* 1994;98(2):248.
 Yen TC, Chen WP, Chang SL. A comparative study of evaluating renal scans by ^{99m}Tc DMS. Planar and spect renal scans intravenous urography, and ultrasonography. *Ann Nucl Med* 1994;8(2):147.

92 ■ Pielonefritis crónica

Graciela E. Castro Narro
 José Malagón Rangel
 Ismael Ayala Hernández

INTRODUCCIÓN

El término pielonefritis crónica se refiere a datos anatomopatológicos y radiográficos de cicatrización asimétrica cortical crónica, lesión tubulointersticial, deformidad del cáliz subyacente y diferentes grados de atrofia renal provocados sobre todo por infecciones bacterianas crónicas

Resulta difícil precisar el significado del término pielonefritis crónica, ya que se utiliza para definir diversas enfermedades que con frecuencia afectan al intersticio y los túbulos renales más que a vasos y glomérulos. Sin embargo, a menudo se refiere a hallazgos anatomopatológicos y radiográficos de cicatrización asimétrica cortical crónica, lesión tubulointersticial, deformidad del cáliz subyacente y diferentes grados de atrofia renal provocados sobre todo por infecciones bacterianas crónicas.

La pielonefritis bacteriana crónica puede ser activa o inactiva; esta última consiste en cicatrices focales estériles de infecciones previas, en tanto que la activa es una forma complicada en la que casi siempre hay alteración anatómica que explica la persistencia de la infección. En diversas enfermedades, como nefropatía por analgésicos, daño renal por hipopotasemia, algunos trastornos vasculares y nefropatía por ácido úrico, las lesiones patológicas son de tipo muy parecido a las encontradas en la pielonefritis crónica, y las descripciones anatomopatológicas no pueden distinguir a las producidas por infección de las no infecciosas. Por ello algunos autores proponen el término nefritis intersticial para abarcar este conjunto de entidades patológicas.

Para determinar con bases firmes que la pielonefritis crónica es resultado de infección bacteriana se requiere que haya pruebas de infección pasada o actual, así como

descartar de manera razonable las causas mencionadas previamente. A diferencia de la pielonefritis aguda, se considera que la pielonefritis crónica puede provocar insuficiencia renal crónica terminal, y en algunos estudios de niños y adultos jóvenes equivale a 15 y 25% de los casos, respectivamente.

Las infecciones recurrentes de vías urinarias pueden dividirse en recaídas y reinfecciones. La recaída es la recurrencia de bacteriuria por el mismo microorganismo ya tratado; la reinfección es la recurrencia de la bacteriuria por un microorganismo diferente. En ocasiones puede haber reinfección por el mismo microorganismo, el cual pudo persistir en heces o vagina y confundirse con recaída. La infección crónica de vías urinarias puede significar la persistencia del trastorno durante meses o años, con recaídas aun después de tratamientos óptimos. Las reinfecciones no implican cronicidad.

En el cuidado de un paciente con infecciones repetitivas de las vías urinarias se deben descartar alteraciones morfológicas subyacentes; las causas más frecuentes son reflujo vesicoureteral, cálculos infectados, prostatitis crónica bacteriana, riñones atroficos infectados, fistulas vesicoentéricas o vesicovaginales, duplicación ureteral, uréteres ectópicos, cuerpos extraños en vías urinarias, divertículo uretral, absceso renal y necrosis papilar.

La pielonefritis crónica puede causar insuficiencia renal crónica terminal, y en algunos estudios de niños y adultos jóvenes significa, respectivamente, entre 15 y 25% de los casos

En el cuidado de pacientes con infecciones repetitivas de las vías urinarias se deben descartar alteraciones morfológicas subyacentes, cuyas causas más frecuentes son, entre otras, reflujo vesicoureteral, cálculos infectados y prostatitis crónica bacteriana

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las enterobacterias son la causa más frecuente de pielonefritis crónica; el agente causal en la mayor parte de los casos es *Escherichia coli*. Sólo algunos serotipos, como 01, 02, 04, 06 y 075, producen una elevada tasa de infecciones, ya que existen diversos factores de virulencia que incrementan la colonización y la invasión, y por tanto la posibilidad de producir enfermedad; esto es: a) mayor adherencia a las células del urotelio; b) producción de hemolisina; c) resistencia a la actividad bactericida; d) mayor cantidad de antígeno K, y e) presencia de aerobactina.

Las enterobacterias son la causa más frecuente de pielonefritis crónica; el agente causal en la mayor parte de los casos es *Escherichia coli*

La adherencia de bacterias fecales puede generar colonización de perineo o prepucio, para después ascender por las vías urinarias. Otro factor importante de la adherencia bacteriana es la presencia de fimbrias P en la superficie de la bacteria. La habilidad de las bacterias para adherirse y colonizar las superficies mucosas depende de la presencia de receptores en las células epiteliales; la presencia de receptores solubles en la orina puede afectar esta interacción. Asimismo, la sensibilidad a las infecciones puede aumentar por la presencia de un mayor número de receptores uroteliales para *E. coli* con fimbrias P. El reflujo vesicoureteral puede causar infección urinaria ascendente de vías superiores; sin embargo, la infección por *E. coli* con fimbrias P puede dar lugar a pielonefritis ascendente sin reflujo por el efecto paralítico del lípido A en la peristalsis ureteral. Cuando *E. coli* coloniza el uréter y su función se detiene ocurre dilatación ureteral y obstrucción fisiológica. La dilatación del uréter y de los cálices puede generar cambios de forma en las papilas renales, y tal vez ocurra reflujo intrarrenal de bacterias a bajas presiones. La isquemia renal también puede causar daño después de infección por mecanismos de reperfusión y liberación de superóxido. Por último, el tratamiento inadecuado o retrasado de la pielonefritis aguda es el motivo de la cicatrización renal característica de la pielonefritis crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La pielonefritis crónica no presenta síntomas urológicos en numerosos pacientes, y la enfermedad se descubre de manera accidental por la presencia de piuria o bacteriuria en el examen sistemático. En otros casos, el diagnóstico se establece por manifestaciones relacionadas con azoemia crónica e hipertensión. La pielonefritis obstructiva crónica puede iniciar con presentación insidiosa o síntomas de pielonefritis aguda recurrente con dolor dorsolumbar, fiebre, piuria y bacteriuria. La pérdida de la función tubular, en especial la capacidad de concentración, pueden causar poliuria y nicturia.

En numerosos casos, la pielonefritis crónica no manifiesta síntomas urológicos, y la enfermedad se descubre de manera accidental por la presencia de piuria o bacteriuria; en otros casos, el diagnóstico se establece por manifestaciones relacionadas con azoemia crónica e hipertensión

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

En el examen general de orina, el sedimento urinario puede mostrar leucocitos, proteinuria y cilindros leucocitarios. Suele haber capacidad alterada de concentración urina-

En el examen general de orina, el sedimento urinario puede mostrar leucocitos, proteinuria y cilindros leucocitarios; la capacidad de concentración urinaria tal vez esté alterada; la depuración de creatinina puede estar disminuida, con aumento de los niveles séricos de azoados.

La urografía intravenosa es el estudio radiográfico de mayor utilidad para el diagnóstico de pielonefritis crónica; puede mostrar riñones pequeños y atrofeos, y es característico el daño cicatrizal focal grueso y la amputación del cáliz subyacente.

La depuración de creatinina tal vez esté disminuida, con aumento de los niveles séricos de azoados.

La pielonefritis bacteriana crónica provoca cambios radiográficos debidos a cicatrización focal gruesa y extensa sobre un cáliz, y de manera invariable se relaciona con distorsión del mismo. Las áreas intermedias de tejido renal normal pueden sufrir hipertrofia y presentarse con aspecto de masa o pseudotumor.

La urografía intravenosa es el estudio radiográfico de mayor utilidad para el diagnóstico de pielonefritis crónica. Puede mostrar riñones pequeños y atrofeos; es característico el daño cicatrizal focal grueso y la amputación del cáliz subyacente. Como el daño cicatrizal y la atrofia suelen afectar los polos renales, el parénquima se adelgaza, sobre todo en esas zonas. El riñón contralateral a menudo se hipertrofia en lesiones unilaterales.

El cistouretrograma de micción ayuda a identificar reflujo vesicoureteral. La cistoscopia puede mostrar datos de cistitis en caso de infección activa, así como de reflujo vesicoureteral.

FISIOPATOLOGIA

La pielonefritis crónica se manifiesta con inflamación crónica tubulointersticial y cicatrización renal, relacionadas con alteraciones patológicas de cálices y pelvis. Puede dividirse en dos formas principales: obstructiva crónica y relacionada con reflujo crónico.

En la pielonefritis obstructiva crónica hay predisposición a infección renal, y las infecciones recurrentes que se relacionan con lesiones obstructivas pueden causar crisis recurrentes de inflamación renal y cicatrización. La obstrucción contribuye por sí misma a la atrofia renal; puede presentarse en forma bilateral por anomalías obstructivas de las vías urinarias (p. ej., valvas uretrales posteriores), y si persiste la anomalía suele ocasionar insuficiencia renal. Las lesiones unilaterales se manifiestan por cálculos o anomalías obstructivas unilaterales del uréter.

La nefropatía por reflujo es la forma más común de daño cicatrizal pielonefrítico crónico. El reflujo puede ser unilateral o bilateral; en este último caso, la complicación consiste en insuficiencia renal crónica. En ocasiones, el reflujo vesicoureteral produce daño renal sin presencia de infección, pero sólo en caso de obstrucciones graves.

El dato morfológico característico de la pielonefritis crónica que se detecta en el examen macroscópico consiste en cicatrización corticomedular notable, leve, superpuesta a un cáliz dilatado, romo o deforme. Puede haber una o varias cicatrices y afectar uno o los dos riñones. En el microscopio se observa atrofia de los túbulos en ciertas áreas, e hipertrofia o dilatación en otras. Los túbulos dilatados pueden sufrir alteración tiroidea, que consiste en túbulos dilatados llenos de cilindros coloidales. Tal vez haya inflamación intersticial crónica y fibrosis de corteza y médula, y en caso de infección activa, presencia de neutrófilos en el intersticio y pus en los túbulos. También puede haber datos de endarteritis obliterativa, fibrosis periglomerular y otros cambios glomerulares, incluso glomerulosclerosis focal y segmentaria.

El dato morfológico característico de la pielonefritis crónica es la cicatrización corticomedular notable, leve, superpuesta a un cáliz dilatado, romo o deforme.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se hace en especial con nefropatía por analgésicos o cualquier otra causa de nefropatía tubulointersticial crónica; asimismo, con tuberculosis renal.

SECUELAS

En el adulto es difícil que ocurra insuficiencia renal después de pielonefritis aguda. Es probable que la insuficiencia renal terminal resulte del daño causado por la pielonefritis aguda durante la infancia, quizá por mayor sensibilidad del riñón en crecimiento a la cicatrización. Cuando el daño renal es muy importante, el otro riñón es incapaz de mantener la función renal al llegar la adolescencia. Entonces ocurre hiperfiltración glomerular, hipertensión de las nefronas remanentes y destrucción de éstas, con glome-

ulosclerosis focal y enfermedad tubulointersticial posterior. Sin embargo, cuando la pielonefritis se acompaña de diabetes mellitus, nefropatía subyacente, litiasis urinaria, reflujo vesicoureteral o uropatía obstructiva, puede haber daño progresivo.

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

Es importante el tratamiento oportuno de las infecciones urinarias desde la niñez. En el paciente con pielonefritis crónica es necesario identificar y tratar con rapidez la infección activa y evitar recurrencias. Debe considerarse el tratamiento quirúrgico para defectos anatómicos, como reflujo vesicoureteral o litiasis. En algunos casos, como hipertensión secundaria a atrofia renal unilateral, puede estar indicada la nefrectomía.

Es importante el tratamiento oportuno desde la niñez; en el paciente con pielonefritis crónica se debe identificar y tratar con rapidez la infección activa y evitar recurrencias

PIELONEFRITIS XANTOGRANULOMATOSA

Es una forma rara de pielonefritis crónica. Se caracteriza por acumulación de macrófagos espumosos, mezclados con células plasmáticas, linfocitos, polimorfonucleares y células gigantes. Con frecuencia se asocia a infecciones por *Proteus* y obstrucción; a menudo también se encuentra *E. coli*. Casi siempre es unilateral, por lo que es rara la evolución a azoemia. Desde el punto de vista macroscópico, las lesiones producen a veces nodulos grandes de color amarillo anaranjado que pueden confundirse con neoplasia renal.

La pielonefritis xantogranulomatosa es una forma rara de pielonefritis crónica caracterizada por acumulación de macrófagos espumosos mezclados con células plasmáticas, linfocitos, polimorfonucleares y células gigantes

Los síntomas principales son dolor lateral, fiebre, escalofríos y bacteriuria persistente. Puede encontrarse una masa en el flanco. La urografía intravenosa suele mostrar cálculos renales, ausencia de excreción, masa renal y deformación caliceal. El ultrasonido puede mostrar un riñón crecido con área central ecógena grande y patrón parenquimatoso anecoico. La arteriografía puede mostrar áreas de hipervascularización o hipovascularización.

La tomografía axial computada es el estudio de mayor utilidad; puede mostrar una masa reniforme importante y calcificación central rodeada por pelvis renal sin dilatación pélvica. El parénquima renal puede reemplazarse por cálices dilatados y abscesos cuyas paredes se refuerzan con el medio de contraste.

La pielonefritis xantogranulomatosa se diagnostica casi siempre en la etapa posoperatoria; cuando el diagnóstico se hace en el periodo preoperatorio o el transoperatorio puede tratarse con nefrectomía parcial. En ocasiones puede vincularse con carcinomas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1994;971.
- Fair WR. Urinary tract inflammation: an overview. En: Pollack HM (ed). Clinical urography. Philadelphia: WB Saunders Co., 1990; 1:788.
- Roberts JA. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. Am J Kidney Dis 1991;17(1):1.
- Ronald AR, Patrullo ALS. Evolución natural de la infección urinaria en adultos. Clin Méd Norteam 1991;17:305.
- Schaeffer AJ. Infecciones de las vías urinarias. En: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan (ed). Campbell. Urología. 6a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1994:1:719.
- Sobel V, Kaye D. Infecciones de las vías urinarias. En: Mandell R, Douglas H, Bennett K (ed). Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 3ª. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1991;2:612.

93 ■ Prostatitis

Arturo Lísiker Halpert

INTRODUCCIÓN

Alrededor de 30 a 50% de los individuos en edad adulta tienen síntomas de inflamación prostática en algún momento de su vida. La mayor parte de las prostatitis ocurren por invasión directa a la próstata desde la uretra a través de los conductos prostáticos, de ahí que los microorganismos causales sean los mismos que producen bacteriuria o uretritis.

El método diagnóstico más eficaz es el cultivo cuantitativo simultáneo de orina uretral, orina vesical y secreción prostática. El diagnóstico se confirma cuando el cultivo de secreción prostática es mucho mayor (al menos un logaritmo) que los cultivos uretrales y vesicales.

El diagnóstico diferencial de pacientes con síntomas irritativos urinarios bajos debe incluir infecciones de vías urinarias superiores, cistitis, carcinoma vesical, vejiga neurógena, obstrucción prostática y estenosis uretral.

Las enfermedades inflamatorias de la próstata se han subdividido en cuatro categorías: prostatitis bacteriana aguda, prostatitis bacteriana crónica, prostatitis no bacteriana y prostatodinia.

PROSTATITIS BACTERIANA AGUDA

La prostatitis bacteriana aguda se caracteriza por la aparición súbita de fiebre, escalofríos, dolor perineal y de parte baja de la espalda, disuria, nicturia, urgencia de micción, mialgias, artralgias y postración

Se caracteriza por inicio súbito de fiebre hasta de 40°C, escalofríos, malestar general, dolor en la región suprapúbica, perineal o lumbar, y datos de irritación u obstrucción uretral. En la exploración física se puede hacer tacto rectal para descartar absceso prostático; sin embargo, debe efectuarse con mucho cuidado por la posibilidad de provocar bacteriemia o epididimitis. La próstata se encuentra crecida, dolorosa y caliente. Como estos pacientes tienen bacteriuria, el diagnóstico se puede efectuar con urocultivo; en casos de prostatitis agudas recurrentes se debe hacer estudio completo de vías urinarias mediante urografía excretoria, ultrasonido pélvico y, en algunos casos, por ambos métodos.

Los gérmenes patógenos causales de prostatitis bacterianas son similares en tipo y prevalencia a los que causan infecciones de vías urinarias, es decir, enterobacterias como *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y otros. En individuos menores de 35 años, también son frecuentes *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*

Se recomienda internación hospitalaria para iniciar tratamiento intravenoso y las medidas de sostén ordinarias en estos pacientes; cuando ceda la fiebre se puede continuar con tratamiento externo mediante antibióticos. Una vez realizados los cultivos pertinentes, como urocultivo y hemocultivo, debe iniciarse la terapéutica empírica con cobertura para enterobacterias y enterococos. El esquema clásico en estas circunstancias es un antibiótico beta-lactámico (como ampicilina) y un aminoglucósido (como gentamicina o amikacina); sin embargo, pueden usarse otros esquemas de acuerdo con la epidemiología específica de cada localidad en cuanto a gérmenes y patrones de sensibilidad, incluso monoterapia con beta-lactámicos de amplio espectro o quinolonas. Es importante recordar que el esquema antibiótico debe modificarse de acuerdo con los resultados obtenidos en los cultivos. Después del egreso hospitalario, debe administrarse al paciente durante cuatro a seis semanas un antibiótico que penetre de manera adecuada en el tejido prostático; los más utilizados son quinolonas o trimetoprim con sulfametoxazol.

Las infecciones bacterianas previas (o rara vez las infecciones granulomatosas sistémicas como tuberculosis) pueden causar una entidad patológica denominada prostatitis granulomatosa, que puede originar cuadros clínicos de irritación u obstrucción de vías urinarias inferiores. El diagnóstico se establece siempre por biopsia prostática, sobre todo porque al tacto rectal puede confundirse con carcinoma prostático. Las manifestaciones clínicas a menudo se autolimitan, por lo que el valor del tratamiento antibiótico es controvertido.

El pronóstico en general es bueno, y en raras ocasiones se presentan abscesos, orquiepididimitis, vasculitis seminal, septicemia o prostatitis bacteriana crónica residual.

PROSTATITIS BACTERIANA CRÓNICA

Es la causa más común de infecciones recurrentes de vías urinarias en varones. Los síntomas son similares a los de prostatitis aguda, aunque de menor intensidad. El diagnóstico inicial puede hacerse con urocultivo de orina vesical y de secreción prostática; si ambos son negativos, puede descartarse el diagnóstico, y si alguno es positivo, deberán realizarse los cultivos ordinarios para diagnóstico de prostatitis bacteriana aguda (véase antes).

El tratamiento consiste en administración de antibióticos, como quinolonas o trimetoprim con sulfametoxazol durante tres a cuatro meses, para erradicar el germen del tejido prostático. Si el primer esquema no resulta efectivo, puede intentarse un segundo esquema; en casos refractarios a terapéutica farmacológica adecuada, o en presencia de litiasis prostática, debe recurrirse a prostatectomía transuretral.

En pacientes con prostatitis crónica y cálculos infectados, la terapéutica farmacológica es ineficaz y debe recurrirse a intervención quirúrgica

PROSTATITIS NO BACTERIANA

A los pacientes que cursan con signos y síntomas de prostatitis, así como cifras altas de leucocitos en secreción prostática o en orina después de masaje prostático, pero sin desarrollo en tinción de Gram, cultivo de orina y cultivo de secreción prostática se les clasifica como afectados por prostatitis no bacteriana. Debe considerarse que hay inflamación prostática si los valores de leucocitos en secreción prostática o en orina, después de masaje prostático, son 10 veces mayores que en la primera orina del día, o bien cuando la secreción prostática después de masaje prostático contiene más de 1 000 leucocitos/ml. Como la mayor parte de los casos de prostatitis no bacteriana se producen en varones jóvenes y activos sexualmente, podría tratarse de un agente de transmisión sexual; en algunos casos se han identificado *Ureaplasma urealyticum* y *Chlamydia trachomatis*, por lo que se recomienda administrar eritromicina o trimetoprim con sulfametoxazol. Debe excluirse la posibilidad de otros agentes menos comunes, como tuberculosis y citomegalovirus, sobre todo en sujetos inmunodeprimidos.

PROSTATODINIA

Se manifiesta con los mismos síntomas que la prostatitis bacteriana crónica, pero no hay pruebas en laboratorio de proceso inflamatorio de vías urinarias. No se requiere tratamiento antibiótico, y algunos pacientes mejoran sólo con tratamiento psicológico.

PROSTATITIS GRANULOMATOSA

Es una forma rara de prostatitis causada por diversos microorganismos infecciosos no específicos. Puede ser secundaria a cirugía prostática o reflejo de una enfermedad granulomatosa sistémica. Desde el punto de vista clínico se manifiesta con síntomas y signos de prostatitis bacteriana aguda; el cultivo es negativo y el examen rectal es indistinguible de cáncer de la próstata. El diagnóstico lo confirma la biopsia. El ultrasonido transrectal es útil para el diagnóstico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Sánchez S. Transrectal echography in tuberculosis prostatitis. Arch Esp Urol 1994;46:1016.
 McKay TC. Cytomegalovirus prostatitis. Int Urol Nephrol 1994;26:535.
 Osear García JM. Non-specific granulomatous prostatitis. Actas Urol Esp 1994;18:287.

Lipsky BA. Urinary tract infections in men. *Ann Intern Med* 1989; 110:138.

Meares EM. Prostatitis syndromes: new perspectives about old woes. *J Urol* 1980; 123:141.

94 ■ Litiasis renal

*Gregorio García González
H. Ariel Pérez Muñoz*

INTRODUCCIÓN

La evaluación clínica y de laboratorio de los pacientes con litiasis renal debe proporcionar la información necesaria tanto para el tratamiento de quienes presenten cólico agudo o sepsis como para prevenir la formación ulterior de cálculos.

PATOGENIA

La cristalización de sales litógenas se produce por supersaturación incrementada, actividad inhibitoria reducida o por ambos hechos. Los factores de riesgo ambiental comprenden volumen urinario y magnesio urinario bajos, así como sodio, sulfato y fosfato urinarios altos. Los factores de riesgo metabólico incluyen calcio, oxalato y ácido úrico urinarios altos, citrato urinario bajo y pH urinario alto o bajo de manera anormal. Un estudio realizado en México en 317 pacientes con nefrolitiasis reveló que 30.8% no tenía anormalidades en el metabolismo del calcio, 57% presentaba hipercalcemia idiopática y 11.7% hiperparatiroidismo.

TIPOS DE CÁLCULOS

Cálculos de calcio

Los cálculos formados por oxalato y fosfato de calcio constituyen 75 a 85% del total; la litiasis calcica se puede originar por hipercalcemia idiopática, hiperuricosuria, hiperparatiroidismo primario, acidosis tubular distal, hiperoxaluria y litiasis calcica idiopática.

Son el tipo más común de litiasis, ya que 75 a 85% están formados por oxalato y fosfato de calcio. Son más frecuentes en varones, y la edad promedio de inicio es a los 30 años. La litiasis calcica a menudo es familiar. Este tipo de cálculos se puede originar por hipercalcemia idiopática, hiperuricosuria, hiperparatiroidismo primario, acidosis tubular distal, hiperoxaluria y litiasis calcica idiopática.

La hipercalcemia idiopática, al parecer hereditaria, se presenta en dos formas: absorptiva y renal. Alrededor de 20% de los sujetos en quienes se forman cálculos de oxalato de calcio son hiperuricosúricos. En la acidosis tubular renal distal, la hipercalcemia, la orina alcalina y un nivel de citrato urinario bajo causan supersaturación de fosfato de calcio. Hay diferentes causas de hiperoxaluria, pero la más común es la oxaluria intestinal, que resulta de malabsorción de grasa. Al menos 20% de los pacientes no presenta causa evidente de los cálculos, trastorno que se conoce como litiasis calcica idiopática.

Cálculos de ácido úrico

Se presentan en 5 a 8% de los casos de nefrolitiasis. Son radiolúcidos y también ocurren con mayor frecuencia en varones. De los pacientes con cálculos de ácido úrico, 50% tienen gota. La litiasis por ácido úrico por lo general es familiar. Estos cálculos se forman por disminución del pH urinario, o bien por hiperuricosuria.

Cálculos de cistina

Son poco comunes y se detectan en 1% de los casos. Son radiopacos y se producen cuando hay cistinuria, que ocurre por transporte defectuoso a nivel tubular proximal y yeyunal.

Cálculos de estruvita

Abarcan 10 a 15% de los casos de litiasis renal. Ocurren principalmente en mujeres y resultan de infección de las vías urinarias por bacterias productoras de ureasa, por lo común *Proteus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* y *Klebsiella*. Los cálculos de estruvita son radiopacos; contienen fosfato de amonio, magnesio y algo de carbonato de calcio, y al crecer pueden volverse coraliformes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cálculos renales pueden ser asintomáticos y detectarse durante la realización de estudios radiográficos por otras causas. La nefrolitiasis es uno de los motivos frecuentes de hematuria aislada; cuando los cálculos se fragmentan y entran al uréter, o se localizan en la unión pielocaliceal, pueden causar obstrucción y dolor. Un cálculo puede pasar a través del uréter sin producir síntomas, pero de ordinario ocasiona dolor y hemorragia. Aunque la infección de vías urinarias no es consecuencia directa de litiasis renal, puede ocurrir después de exploración instrumental e intervención quirúrgica.

La litiasis renal puede ser asintomática o producir hematuria, dolor, o ambos trastornos

DIAGNOSTICO

Son útiles la radiografía simple de abdomen, la urografía excretoria y el ultrasonido. Para el diagnóstico de la causa se recomienda evaluación abreviada de sujetos con formación de cálculos únicos sin factores de alto riesgo de recurrencia; en cambio, en pacientes con formación de cálculos recurrentes o con alto riesgo de recurrencia se debe efectuar valoración metabólica completa. En todos los casos es necesario determinar el tipo de cálculo.

TRATAMIENTO

Medidas generales

El tratamiento de la nefrolitiasis requiere un enfoque médico y uno quirúrgico combinados. Los procedimientos quirúrgicos se orientan al cálculo existente, en tanto que los médicos se enfocan a la profilaxis.

En general, las indicaciones para la remoción de un cálculo consisten en obstrucción grave, infección, dolor intratable y hemorragia intensa. En la actualidad hay tres alternativas de tratamiento quirúrgico para la remoción de cálculos renales: a) litotripsia extracorpórea por onda de choque; b) litotripsia percutánea guiada por ultrasonido, y c) litotripsia endoscópica transuretral.

El tratamiento médico conservador incluye aumento de la ingestión de líquidos para mantener un gasto urinario mayor de dos litros al día. Además, se debe aconsejar a todos los pacientes que eviten la ingestión excesiva de sodio y oxalato; de acuerdo con las características del trastorno, también debe limitarse el consumo de productos lácteos y proteínas animales. En la medida de lo posible, hay que prescindir de fármacos que suelen promover la formación de cálculos renales, como vitaminas A, C y D, acetazolamida, cloruro de amonio, suplementos proteínicos y de calcio, álcalis y antiácidos.

El tratamiento de la nefrolitiasis requiere un método médico y uno quirúrgico combinados; los procedimientos quirúrgicos se orientan al cálculo existente, en tanto que los médicos se enfocan a la profilaxis

Las medidas terapéuticas específicas proporcionan control casi total de la formación de cálculos en pacientes con enfermedad leve a moderada

Tratamiento específico

Las medidas terapéuticas específicas proporcionan un control casi total sobre la formación de cálculos en pacientes con enfermedad leve a moderada (95 % de los casos). En la hipercalciuria absorbiva se emplean tiazidas, fosfato de celulosa sódico y ortofosfato; las tiazidas se usan también en la hipercalciuria renal. En todas las formas de hipercalciuria idiopática se recomienda tratamiento con citrato de potasio; asimismo, este fármaco es una alternativa del alopurinol en pacientes con hiperuricosuria leve o moderada, sobre todo si coexisten con hipocitraturia, y además se emplea en acidosis tubular renal distal. El tratamiento de la hiperoxaluria entérica incluye colestiramina, corrección de malabsorción de grasa y dieta baja en grasas; en forma alterna se usan citrato de calcio, suplementos orales de magnesio o citrato de potasio.

En la litiasis calcica hiperuricosúrica y la litiasis por ácido úrico se aconseja dieta baja en purinas, administración de alopurinol y citrato de potasio. En la cistinuria se administra citrato de potasio; otras opciones son D-penicilamina o D-mercaptopropionilglicina. Estudios recientes indican que el captopril puede ser útil en la cistinuria. En el tratamiento de cálculos de estruvita, la terapéutica antimicrobiana se reserva para la infección aguda y para mantener la orina estéril después de la intervención quirúrgica. Recientemente se demostró que el ácido acetohidroxámico (un inhibidor de la ureasa) disminuye el crecimiento de los cálculos y previene cálculos recurrentes.

LECTURAS RECOMENDADAS

- García Maullá F, García Montes F. Aspectos médicos y quirúrgicos de la litiasis renal. *Acta Urol Esp* 1993;17(2):89.
- Goldfarb S. Diet and nephrolithiasis. *Ann Rev Med* 1994;45:235.
- Premlinger GM. Is there a need for medical evaluation and treatment of nephrolithiasis in the "age of lithotripsy"? *Semin Urol* 1994;12(1):51.
- Robles Páramo A, Chávez de los Ríos JM, Cano LA, Cornejo TR. Utilidad de la carga bucal con calcio en la litiasis renal. *Gac Méd Méx* 1993;129(2):151.
- Segura JW, Premlinger GM, Assimos DG, et al. Nephrolithiasis clinical guidelines panel summary report on the management of staghorn calculi. *J Urol* 1994;151(6):1648.
- Wilson DM. Clinical and laboratory evaluation of renal stone patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19(4):773.

95 ■ Nefropatía obstructiva

*Gregorio García González
H. Ariel Pérez Muñoz*

DEFINICIÓN

La nefropatía obstructiva puede causar alteración temporal o permanente de la función renal, y es causa común de insuficiencia renal aguda y crónica

La nefropatía obstructiva consiste en cambios funcionales y patológicos del riñón por obstrucción del flujo de orina. Esta obstrucción puede causar alteración temporal o permanente de la función renal, y es causa común de insuficiencia renal aguda y crónica.

ETIOLOGÍA

La obstrucción del flujo urinario puede resultar de bloqueo mecánico intrínseco o extrínseco, así como de defectos funcionales, y puede ocurrir en cualquier punto de las vías urinarias, desde los cálices renales hasta el meato uretral externo. En el adulto, la

obstrucción de las vías urinarias se atribuye sobre todo a defectos adquiridos; predominan los tumores pélvicos, los cálculos y la estenosis uretral. Quizá la causa más común de obstrucción parcial o completa sea la alteración del tamaño prostático. Las lesiones funcionales comunes incluyen vejiga neurógena y reflujo vesicoureteral.

FISIOPATOLOGÍA

La obstrucción bilateral produce aumento agudo transitorio del flujo sanguíneo renal y después se presenta vasoconstricción renal. Estas alteraciones pueden resultar de liberación intrarrenal de sustancias vasoactivas (renina, histamina, tromboxano A_2). En fases más avanzadas se produce infiltrado de células inflamatorias en el que intervienen leucotrieno B_4 y bradicinina. También hay reducción de la filtración glomerular, que ocurre cuando la presión intratubular alcanza la presión de filtración glomerular neta. Los cambios fisiopatológicos son similares tanto en la obstrucción bilateral como en la unilateral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la nefropatía obstructiva pueden variar desde dolor intenso en la obstrucción aguda de vías urinarias hasta ausencia total de síntomas en la insuficiencia renal por obstrucción crónica. La intensidad del dolor por obstrucción urinaria tiene mayor correlación con la velocidad de distensión que con el grado de distensión de vías urinarias. Son comunes los antecedentes de dificultad para la micción, infección o cambios en el volumen urinario.

La poliuria y la nicturia, que resultan de capacidad disminuida de concentración renal, acompañan por lo común a la obstrucción parcial de vías urinarias. Las fluctuaciones amplias del gasto urinario en pacientes con azoemia deben alertar siempre sobre la posibilidad de obstrucción intermitente o parcial de estas vías. La azoemia se desarrolla cuando hay obstrucción y la función excretoria total está alterada; esto puede ocurrir en la obstrucción del cuello de la vejiga, la obstrucción bilateral de los uréteres o cálices renales, o la enfermedad unilateral en pacientes con riñón funcional único. Debe sospecharse obstrucción completa cuando la insuficiencia renal aguda se acompaña de anuria.

Es frecuente la hipertensión en todas las formas de nefropatía obstructiva, y es consecuencia de liberación aumentada de renina y expansión del volumen extracelular. Con frecuencia se pueden obtener datos de distensión del riñón o la vejiga urinaria mediante palpación y percusión del abdomen. El examen rectal, el vaginal o del pene puede revelar las causas de la nefropatía obstructiva.

La intensidad del dolor por obstrucción urinaria tiene mayor correlación con la velocidad de distensión que con el grado de distensión de las vías urinarias; son comunes los antecedentes de dificultad para la micción, infección o cambios en el volumen urinario

AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

El examen de orina puede revelar hematuria, piuria y bacteriuria. Sin embargo, con frecuencia el sedimento urinario es normal. La presencia de osmolaridad urinaria elevada (>750 mosm/kg), flujo urinario bajo, creatinina sérica alta y relación alta de nitrógeno de la urea sanguínea/creatinina (> 15) sugieren obstrucción aguda. La fracción excretada de sodio puede ser baja.

La radiografía simple es útil para evaluar el tamaño de las sombras renales y la posibilidad de nefrocalcinosis o cálculo. Si se sospecha obstrucción de las vías urinarias se debe efectuar ultrasonograma abdominal, que permite valorar el tamaño del riñón y la vejiga, el contorno pielocaliceal y la presencia de una masa pélvica obstructiva. En la obstrucción crónica, el ultrasonido tiene sensibilidad de 98%; sin embargo, el número de falsos positivos generados en algunas series es tan alto como 26%. En la nefropatía obstructiva aguda, sobre todo en la secundaria a cálculos, el ultrasonido puede ser negativo hasta en 50% de los pacientes; la sensibilidad mejora alrededor de 80% cuando se combina con placa simple de abdomen. La urografía excretoria está indicada cuando el ultrasonido revela anomalía obstructiva, o bien cuando hay sospecha de

El examen de orina puede revelar hematuria, piuria y bacteriuria, pero con frecuencia el sedimento urinario es normal

obstrucción aguda, incluso sin alteraciones evidentes en el ultrasonido. La uretrocistografía de vaciamiento es de gran valor para el diagnóstico de reflujo vesicoureteral y obstrucción del cuello vesical y la uretra.

Si los estudios radiográficos anteriores no proporcionan información diagnóstica adecuada, la observación endoscópica por el urólogo a menudo permite identificar con precisión las lesiones. Para facilitar la visualización de una lesión sospechosa se debe intentar pielografía retrógrada o anterógrada.

Otros estudios que ayudan al diagnóstico de nefropatía obstructiva son ultrasonido con Doppler de pulsación y en color, gammagrama renal con furosemla, tomografía axial computada y resonancia magnética nuclear.

TRATAMIENTO

Los pacientes con nefropatía obstructiva complicada con infección requieren alivio de la obstrucción tan pronto como sea posible. De acuerdo con el sitio de la obstrucción, se puede establecer drenaje temporal satisfactorio por nefrostomía o ureterostomía, o bien cateterización ureteral, uretral o suprapúbica. La nefrostomía percutánea es un método efectivo y seguro para realizar derivación temporal o prolongada.

El paciente con infección aguda de las vías urinarias y obstrucción debe recibir antibióticos adecuados. Cuando hay infecciones crónicas o recurrentes en un riñón obstruido, con función intrínseca deficiente, puede necesitarse nefrectomía. En ausencia de infección no suele requerirse intervención quirúrgica inmediata; sin embargo, es importante determinar el sitio de obstrucción lo más pronto posible. La liberación electiva de la obstrucción suele recomendarse en pacientes con retención urinaria, infecciones recurrentes de las vías urinarias, dolor persistente o pérdida progresiva de la función renal.

El alivio de la obstrucción completa bilateral de las vías urinarias con frecuencia conduce a diuresis posobstructiva, que se caracteriza por poliuria, en ocasiones masiva. En la mayoría de los pacientes esta diuresis es fisiológica y se abate de manera espontánea en dos o tres días. Otros sujetos pueden tener disfunción tubular, con la consiguiente excreción de cantidades muy grandes de sodio y agua; se recomienda no reemplazar más de dos tercios del volumen de pérdidas urinarias por día, o no exceder 50 ml/hora el reemplazo de líquidos.

El alivio de la obstrucción completa bilateral de las vías urinarias con frecuencia conduce a diuresis posobstructiva caracterizada por poliuria, en ocasiones masiva; esta diuresis por lo general es fisiológica y desaparece espontáneamente en dos o tres días. Otros sujetos pueden tener disfunción tubular, con la consiguiente excreción de cantidades muy grandes de sodio y agua

PRONOSTICO

Una vez eliminada la obstrucción, el pronóstico sobre el retorno de la función renal depende en gran medida de la presencia o ausencia de daño renal irreversible. Los factores relacionados con deterioro renal permanente incluyen larga duración de los síntomas (más de un año), infección de las vías urinarias, volúmenes urinarios residuales bajos y ecogenicidad en el ultrasonido renal.

Una vez eliminada la obstrucción, el pronóstico sobre el retorno de la función renal depende en gran medida de la presencia o ausencia de daño renal irreversible

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cohén EP, Sobrero M, Roxe DM, Levin ML. Reversibility of long-standing urinary tract obstruction requiring long-term dialysis. *Arch Intern Med* 1992; 152(1): 177.
- Cronan JJ. Contemporary concepts for imaging urinary tract obstruction. *Urol Radiol* 1992; 14(1):8.
- Kehinde EO, Newland CJ, Terry TR, Watkin EM, Butt Z. Percutaneous nephrostomies. *Br J Urol* 1993;71(6):664.
- Martínez Maldonado M, Kumjian DA. Acute renal failure due to urinary tract obstruction. *Med Clin North Am* 1990;74(4):919.
- Sarkar SD. Diuretic renography: concepts and controversies. *Urol Radiol* 1992;14(2):79.

96 ■ Carcinoma de próstata

Cristóbal L. Díaz Sánchez

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El cáncer que más se diagnostica en varones en Estados Unidos es el de próstata, que constituye la segunda causa de muerte por enfermedad oncológica. En 1992 se estimó una incidencia de 132 000 casos de ese trastorno, con un total de 34 000 muertes por ese motivo. Casi todos los cánceres que se originan en la próstata son adenocarcinomas del epitelio secretor del conducto acinar.

El cáncer de próstata es poco común antes de los 50 años de edad, pero su frecuencia aumenta a partir de ese momento hasta alcanzar un pico máximo o meseta en el noveno decenio de la vida, tanto para la incidencia como para la mortalidad.

Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos para identificar factores etiológicos o predisponentes. Ross y colaboradores sugieren que el nivel de las hormonas andrógenas (testosterona o dehidrotestosterona) es un factor importante en el cáncer de próstata; sin embargo, destacan también la interrelación de genes diferentes (incluso los de la testosterona), 5 α -reductasa, globulinas ligadas a las hormonas sexuales y estrógenos, y la influencia ambiental (como ingestión de zinc, tabaquismo, consumo excesivo de vitamina A y dieta rica en grasas).

HISTORIA NATURAL (EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA)

La historia natural del adenocarcinoma de próstata es impredecible, aunque no hay estudios formales que comparen el valor predictivo de sus índices clínicos o morfológicos con los de otros cánceres.

La prevalencia del adenocarcinoma de próstata en necropsias llega a 30% en el séptimo decenio de vida, a 40% en el octavo decenio y a 50% en el noveno (el promedio global es de 30 a 40%). Se calcula que sólo en 0.5 % de la población total con cáncer de próstata el diagnóstico clínico se establecerá en el curso de un año, y que la tasa de mortalidad anual equivale a 0.31 % de la incidencia total de cáncer de próstata histológico.

La progresión al parecer depende de la inestabilidad genética inherente a casi todos los tipos de células malignas que acumulan de manera espontánea y al azar fenómenos de mutación directamente proporcionales a la cantidad de divisiones celulares del tumor. Por tanto, los tumores más pequeños (quizá menores de 50%), salvo raras excepciones, requieren tiempo muy prolongado para adquirir un comportamiento agresivo. La consideración de que sólo los cánceres más grandes (mayores de 0.3 cm) tienen probabilidades de progresar hacia la fase clínica metastásica aumenta la discrepancia entre cánceres clínicos y cánceres histológicos.

El tiempo de supervivencia depende de factores pronósticos que incluyen estadio del tumor, volumen, estirpe histológica, haplotipo, aumento de marcadores tumorales, magnitud del dolor y estado general del paciente.

La prevalencia del adenocarcinoma de próstata en necropsias llega a 30% en el séptimo decenio de vida, a 40% en el octavo decenio y a 50% en el noveno

El tiempo de supervivencia depende de factores pronósticos que incluyen estadio del tumor, volumen, estirpe histológica, haplotipo, aumento de marcadores tumorales, magnitud del dolor y estado general del paciente

PATOGENIA

La regulación endocrina de la función prostática tiene como base los andrógenos, que proceden de dos fuentes principales: los testículos y la corteza suprarrenal.

La fuente más importante son los testículos, que aportan a la producción de andrógenos 5 a 10 mg diarios de testosterona; ésta es liberada en las células de Leydig tras

recibir estimulación de la hormona luteinizante (LH), la cual a su vez es regulada por liberación en forma de pulsos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) en el hipotálamo. La testosterona se convierte en dihidrotestosterona (DHT) en tejidos periféricos; sin embargo, en la próstata lo hace a través de la 5 α -reductasa. La dihidrotestosterona, el andrógeno más activo, se acopla después a receptores específicos del núcleo celular. La corteza suprarrenal aporta 0.4 mg de andrógenos mediante el estímulo de la hormona adrenocorticotrópica, sobre todo a partir de dihidroepiandrosterona y androstenodiona, que se convierten a testosterona y dihidrotestosterona.

Según la fisiopatología del carcinoma de próstata y su relación directa con el incremento de niveles séricos de andrógenos, para el tratamiento se emplean estrógenos, análogos de la LHRH, antiandrógenos y orquiectomía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más frecuentes de este trastorno resultan del crecimiento de la glándula prostática, que provoca obstrucción de las vías urinarias (urgencia, nicturia, frecuencia); sin embargo, pueden manifestarse como impotencia o disminución de la firmeza eréctil del pene, lo que en algunos casos suele relacionarse en forma errónea con la edad. Las lesiones metastásicas pueden manifestarse como dolor lumbar por lesión vertebral. En un pequeño porcentaje de casos pueden observarse al inicio como retención aguda de orina, hidronefrosis bilateral secundaria a crecimiento de ganglios periaórticos o compresión de la médula espinal por extensión epidural. Rara vez se aprecia adenomegalia supraclavicular, anormalidades de la función hepática, mieloptosis o trombosis venosa profunda. Puede haber hematuria.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico inicial dependerá del tacto rectal, de acuerdo con las características de la neoplasia maligna

El diagnóstico inicial dependerá de las características de la neoplasia maligna durante el tacto rectal; es decir, dura, nodular o irregular; sin embargo, estas cualidades también pueden corresponder a zonas de fibrosis, infartos locales o cálculos. Se estima que en varones mayores de 40 años debe efectuarse este procedimiento clínico, mediante el cual en Estados Unidos se ha logrado detectar más de 12 000 casos anuales de carcinoma de próstata.

El antígeno prostático específico, una proteasa que produce el epitelio prostático, tiene buena aceptación como marcador tumoral sérico del carcinoma de próstata, así como en el seguimiento terapéutico de este trastorno. Su concentración normal es de 0 a 4 ng/ml; sin embargo, también puede aumentar en pacientes con hiperplasia prostática benigna y prostatitis. Alrededor de 20 a 50% de los pacientes con hiperplasia prostática benigna pueden tener antígeno prostático específico alto, en tanto que sólo 25 a 45% de los sujetos con carcinoma tienen valores normales. Se recomienda efectuar la determinación antes de realizar el tacto rectal. Los resultados mayores de 10 ng/ml deben apoyarse en ultrasonido transrectal y biopsia; deben transcurrir cuatro semanas para que el antígeno vuelva a los valores previos.

Benson estudió la densidad del antígeno prostático específico y correlacionó su concentración sérica con el volumen de la próstata, lo cual es útil en pacientes con valores altos de antígeno y datos clínicos mínimos, igual que las curvas de valores séricos de antígeno. Un nivel mayor de 80 ng/ml por lo general indica metástasis o estadio avanzado del tumor; su determinación posterior a radioterapia puede predecir actividad tumoral o desarrollo de nuevas metástasis.

La ultrasonografía transrectal puede detectar lesiones hipoeoicas de 5 mm de diámetro. Se trata de un procedimiento inocuo que, en caso de lesión identificable o nivel alto de antígeno prostático, requiere biopsia dirigida, que suele ser positiva hasta en 80% de los casos.

Desde el punto de vista histopatológico se acepta la clasificación de Gleason, que comprende cinco patrones: el uno y el dos indican adenocarcinoma de próstata bien diferenciado; el tres, cáncer con diferenciación moderada; el cuatro y el cinco se refieren a cáncer con escasa diferenciación o anaplásico.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La evaluación clínica del paciente con diagnóstico de carcinoma de próstata incluye además examen de orina, química sanguínea (urea, creatinina), pruebas de función hepática y biometría hemática. Debe efectuarse radiografía de tórax, así como electrocardiograma, por las posibles complicaciones cardiopulmonares; también se requiere pielografía intravenosa, que permite evaluación parcial de la columna vertebral, riñones, vías urinarias y vejiga, en contraste con la tomografía axial computada, que proporciona datos relativos a la estadificación clínica del tumor. La resonancia magnética nuclear sólo se utiliza en pacientes con características quirúrgicas especiales. Debe efectuarse rastreo óseo con pirofosfatos en pacientes con sospecha de lesiones metastásicas. La linfadenectomía laparoscópica pélvica se ha empleado recientemente para evaluar la extensión de los nodulos linfáticos en la pelvis, así como el procedimiento terapéutico en la enfermedad localizada con antígeno prostático específico mayor de 30 ng/mlilitro.

CLASIFICACIÓN

La extensión clínica del carcinoma de próstata se clasifica de acuerdo con el sistema tumor-nódulos-metástasis (TNM), o por estadios. El estadio A comprende enfermedad sin sospecha clínica; el B, tumor confinado a la glándula prostática; el C, localización periprostática, y el D, enfermedad metastásica.

La extensión clínica del carcinoma de próstata se clasifica de acuerdo con el sistema tumor-nódulos-metástasis, o por estadios; el A comprende enfermedad sin sospecha clínica, el B tumor confinado a la glándula prostática, el C localización periprostática y el D enfermedad metastásica

TRATAMIENTO

Los pacientes con enfermedad localizada tienen la opción de tratarse con radioterapia local y prostatectomía radical, previa evaluación de la extensión linfática. La impotencia es una de las complicaciones de la intervención quirúrgica; ocurre en 1 % de las prostatectomías radicales perineales y en 1 a 4% de las retropúbicas radicales. En el estadio A se recomienda prostatectomía simple, en tanto que en el B está indicada la radical, cuyos resultados son más inciertos en los estadios C y D.

En el estadio A se recomienda prostatectomía simple, en tanto que en el B está indicada la radical, que es menos incierta que en los estadios C y D

Con radioterapia se ha observado supervivencia de 50% a 10 años en estadios A y B, y de 30% en estadio C. También se realiza implantación de semillas de ^{125}I y ^{198}Au , que permite radiación concentrada en el tejido diana. Las complicaciones de la radioterapia pueden ser diarrea, proctitis, cistitis, hematuria, hemorragia rectal, estenosis del esfínter anal, estenosis uretral, úlceras rectales, obstrucción intestinal e impotencia. Con la prostatectomía radical pueden ocurrir incontinencia, estenosis uretral, fistula rectal e impotencia, así como riesgo quirúrgico y anestésico.

El tratamiento de pacientes en estadio DI (ganglio linfático positivo) es controvertido. Se considera que debe ser agresivo, pero el empleo de terapéutica hormonal debe ser cuidadoso por los efectos de impotencia o pérdida de la libido.

Desde hace 50 años, la terapéutica de la enfermedad metastásica es hormonal, pues se considera que la eliminación de andrógenos produce regresión del tumor. En los últimos años se desarrollaron tratamientos hormonales con menos efectos secundarios, que además sustituyeron de manera parcial la orquiectomía bilateral.

La privación de andrógenos puede hacerse en cuatro formas:

- Extirpación quirúrgica de las glándulas que sintetizan los andrógenos (orquiectomía y suprarrenalectomía).
- Inhibición de la gonadotropina hipofisaria, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), o de ambas; tratamiento estrogénico; hipofisectomía, o tratamiento con análogos de la LHRH (como leuprolida o buserelina).
- Inhibición de la síntesis androgénica realizada por testículos y glándulas suprarrenales (aminoglútenimida).
- Inhibición de la fijación de andrógenos a sus receptores (ciproterona o flutamida).

La privación de andrógenos puede hacerse en cuatro formas: extirpación quirúrgica de las glándulas que sintetizan los andrógenos; inhibición de la gonadotropina hipofisaria; inhibición de la síntesis androgénica; inhibición de la fijación de andrógenos a sus receptores

Recientemente comenzó a emplearse acetato de megestrol (que inhibe la secreción hipofisaria de gonadotropinas), estramustina, combinación de estrógeno y un agente

alquilante con actividad limitada en el carcinoma refractario, así como ketoconazol (que inhibe la esteroidogénesis). En estudios adicionales se recomienda el empleo conjunto de un análogo de la LHRH con antiandrógenos; sin embargo, estos agentes pueden causar efectos indeseables, como insuficiencia hepática, por lo que debe establecerse vigilancia estrecha de esa función.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Denis L. Prostate cancer. Primary hormonal treatment. *Cancer* 1993;71:1050.
 Garnick MB. Prostate cancer: screening, diagnosis and management. *Ann Int Med* 1993; 118:804.
 Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann Int Med* 1993; 118:793.
 Ruckle HC, Klee G, Oesterlin JE. Prostate specific antigen: critical issues for the practicing physician. *Mayo Clin Proc* 1994;69:59.

97 ■ Carcinoma renal

Cristóbal L Díaz Sánchez

DEFINICIÓN

El carcinoma de células renales es un tumor raro que representa alrededor de 3 % de las neoplasias malignas del adulto. Por sus diferentes formas de presentación clínica se le denomina "tumor del internista".

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En Estados Unidos, en 1993 se estimó que hubo 27 000 casos nuevos de carcinoma renal, los cuales ocasionaron 10 900 muertes, y en 1995 se observó un incremento de 35.4%. Este trastorno es más frecuente en habitantes de zonas urbanas con proporción de 2:1 de varones a mujeres. Se ha informado de casos familiares, y se aprecia mayor incidencia en pacientes que también tienen enfermedad de von Hippel-Lindau.

Aún no se demuestra relación directa entre enfermedad renal poliquística y carcinoma renal, los cuales aparecen entre el quinto y el séptimo decenios de vida, aunque también pueden ocurrir en personas más jóvenes.

ETIOLOGÍA

El carcinoma renal se origina en las células tubulares proximales, que también producen los adenomas renales. Se relaciona con consumo de tabaco (cigarrillo y pipa), y se ha establecido correlación entre dosis y riesgo. También se vincula con dióxido de torio coloidal (medio de contraste radiográfico) y con tabaquismo en fumadores expuestos a contaminantes industriales de cadmio.

Los cambios cromosómicos más comunes en el carcinoma de células renales son deleciones y translocaciones relacionadas con el brazo corto del cromosoma 3 (3p), y con menor frecuencia del 6 y del 8. Se ha planteado la hipótesis de que la pérdida de un gen supresor tumoral, localizado en el segmento 3p, inicia el desarrollo de la neoplasia. Se sabe que los tumores producen factores de crecimiento transformadores alfa y beta, y que éstos se relacionan con su desarrollo. La fijación del factor de crecimiento transformador alfa al receptor del factor de crecimiento epidérmico quizás intervenga en la transformación y proliferación de las neoplasias renales.

Los cambios cromosómicos más comunes en el carcinoma de células renales son deleciones y translocaciones relacionadas con el brazo corto del cromosoma 3 (3p), y con menor frecuencia del 6 y del 8

CLASIFICACIÓN

La clasificación más amplia de los tumores renales es la de Demling y Harvard (1970). En 1975, Lakey los clasificó en benignos y malignos. En el último decenio se propuso la división de neoplasias renales malignas en cuatro categorías: *a)* nefroblastoma y otros cánceres renales embrionarios; *b)* nefrocarcinoma, que designa los tumores del parénquima renal en el adulto; *c)* cánceres uroteliales de la pelvis renal, y *d)* otras neoplasias del parénquima renal, la cápsula o las estructuras perirrenales. La escala de Kovaçs modificada establece la siguiente clasificación: oncocitoma, carcinoma cromó-fobo, neoplasias papilares, adenocarcinoma, carcinoma de los conductos colectores y tumores neuroendocrinos (carcinoide y de células pequeñas).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El carcinoma renal típico es redondo y su tamaño puede variar desde milímetros hasta casi toda la cavidad abdominal. Por lo general muestra una pseudocápsula fibrosa, es de color amarillento y alterna zonas escleróticas pardas con áreas de necrosis y hemorragia. La fascia o aponeurosis de Gerota, que puede estar comprimida o invadida, actúa como barrera natural contra la diseminación local. Por lo común es unilateral (sólo en 2% de los casos es bilateral); se puede extender a la vena renal en forma de trombo y propagarse hasta el interior de la vena cava, con extensión a músculos circundantes y órganos vecinos. Alrededor de 30% deriva de las células del túbulo recto contorneado proximal; 18% del túbulo recto proximal, y 50% de las células progenitoras tubulares proximales. Se puede dividir en cuatro tipos histológicos amplios: de células claras, de células granulares, tubulopapilar y sarcomatoide.

El carcinoma renal por lo común es unilateral (sólo en 2% de los casos es bilateral); se puede extender a la vena renal en forma de trombo y propagarse hasta el interior de la vena cava, con extensión a músculos circundantes y órganos vecinos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tríada clásica (dolor, hematuria y tumor palpable en la región lumbar) es un complejo clínico confiable; se observa en pocos pacientes y por lo general indica enfermedad avanzada. Es frecuente que el carcinoma renal se manifieste por síntomas relacionados con invasión local, síndromes paraneoplásicos o diseminación metastásica.

Entre las manifestaciones más frecuentes del carcinoma se hallan dolor y hematuria; además, se observan pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna, varicocele agudo en el varón e hipertensión arterial. Se relaciona con producción de prostaglandinas, 1,25-dihidroxicolecalciferol, renina y eritropoyetina, hormona paratiroidea, glucagon, gonadotropina coriónica humana e insulina.

El síndrome de Stauffer (disfunción hepática no metastásica) es una presentación clínica notable relacionada con estos tumores; se manifiesta por alteraciones en las pruebas de función hepática, leucopenia, fiebre y áreas de necrosis hepática en ausencia de metástasis hepáticas. La función renal puede normalizarse después de la nefrectomía, y 88% de los pacientes tienen supervivencia mínima de un año; la recurrencia se relaciona con recidiva tumoral. En 10% de los casos se informa hipercalcemia, vinculada con producción de un péptido análogo a las regiones aminoterminales de una proteína que, a su vez, se relaciona con hormona paratiroidea; esta alteración puede asociarse a metástasis óseas. La hipertensión arterial resulta de producción de renina, formación de fistulas arteriovenosas, hipercalcemia, obstrucción tumoral, metástasis cerebral o policitemia.

Los síndromes sistémicos en pacientes con carcinoma renal tienen la siguiente incidencia: aceleración de la velocidad de eritrosedimentación, 55.6%; hipertensión arterial, 37.5%; anemia, 36.3%; pérdida de peso, 34.5%; fiebre, 17.2%; anormalidades de las pruebas de función hepática 14.4%, aumento de la fosfatasa alcalina, 10.1 %; hipercalcemia, 4.9%; policitemia, 3.5%; neuromiopatía, 3.2%, y amiloidosis, 2 por ciento.

Se informa que 5 % de los pacientes pueden cursar con síntomas de invasión del parénquima cerebral o compresión de la médula espinal, y se ha referido un caso de meningitis carcinomatosa. Hasta 75% de los enfermos presentan hematuria macroscó-

La tríada clásica de dolor, hematuria y tumor palpable en la región lumbar es un complejo clínico confiable; se observa en pocos pacientes y por lo general indica enfermedad avanzada.

pica e indolora. Puede haber signos como tumoración en el flanco, varicocele, edema de miembros pélvicos, aumento de tamaño de las cadenas ganglionares linfáticas, lesiones cutáneas y ascitis.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Los exámenes de laboratorio pueden mostrar hematuria, alteración de la función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina, policitemia e hipercalcemia, así como incremento de azoados en casos de obstrucción de los sistemas colectores o invasiones extensas del parénquima renal.

En la radiografía simple de abdomen puede apreciarse desplazamiento o aumento de volumen de la silueta renal. La urografía excretoria puede mostrar amputación o desplazamiento de los cálices e hidronefrosis. La exploración con ultrasonido permite establecer diferencias entre tumores sólidos, quísticos y mixtos. Los tumores sólidos pueden mostrar configuración irregular, con paredes mal delimitadas, en tanto que los parenquimatosos pequeños pueden simular parénquima normal, columna de Bertin prominentemente o lobulación fetal; en estos casos el rastreo con radionúclidos y la tomografía axial computada son de gran utilidad.

La tomografía axial computada permite determinar con precisión la densidad quística y evita por lo general la cistografía o la punción del quiste; además permite estadificar la neoplasia, incluso con fines terapéuticos

La tomografía axial computada permite determinar con precisión la densidad quística, y evita por lo general cistografía o punción del quiste; además, permite estadificar la neoplasia, incluso con fines terapéuticos. Puede mostrar extensión hacia la vena cava, extensión perirrenal y metástasis a ganglios linfáticos y órganos vecinos. Su índice de certeza diagnóstica es de 95%, en comparación con 85% de la angiografía. Se ha demostrado que la resonancia magnética nuclear es menos sensible que la tomografía axial computada para detectar lesiones sólidas menores de 3 cm; sin embargo, proporciona datos sobre la invasión de la vena renal o la cava sin necesidad de material de contraste.

La angiografía es el principal auxiliar diagnóstico en pacientes con tumor en riñón solitario en quienes se proyecte intervención quirúrgica con preservación del parénquima. Las lesiones metastásicas por lo general son hipovasculares. En caso de lesiones metastásicas óseas se debe efectuar rastreo a base de pirofosfatos marcados con tecnecio-99.

ESTADIFICACION

El sistema de estadificación más empleado en Estados Unidos es el de Flocks y Kadesky modificado por Robson (cuadro 97-1); sin embargo, tiene correlación inapropiada con los factores pronósticos; la clasificación basada en tumor-nódulos linfáticos-metástasis es la más completa.

PRONOSTICO

Los factores que se han relacionado con pronóstico desfavorable incluyen compromiso de la vena renal, extensión a ganglios linfáticos regionales, extensión a través de la cápsula de Gerota, compromiso de los órganos contiguos y metástasis a distancia.

Cuadro 97-1. Estadificación del nefrocarcinoma propuesta por Holland, de acuerdo con los esquemas de Robson, Murphy, Flocks y Kadesky

Estadio I Tumor confinado al interior de la cápsula	Estadio III Compromiso tumoral de los ganglios linfáticos regionales o de la vena renal o cava
Estadio II Invasión de tejido adiposo periférico (confinado al interior de la fascia de Gerota)	Estadio IV Metástasis a órganos vecinos o distantes

TRATAMIENTO

La intervención quirúrgica es en la actualidad el único método efectivo para tratar el carcinoma de células renales primario; el objetivo es extirpar la totalidad de la neoplasia con un borde quirúrgico apropiado. La nefrectomía simple fue remplazada por nefrectomía radical, que implica escisión de la fascia de Gerota y su contenido, incluidos el riñón y la glándula suprarrenal. Esta operación se combina con linfadenectomía regional, lo que origina mayor índice de supervivencia como resultado de la resección completa del tumor primario, más que de la escisión de ganglios linfáticos regionales.

La oclusión preoperatoria de la arteria renal ayuda a reducir la hemorragia en tumores muy voluminosos irrigados por vasos de neoformación. La ligadura de la vena renal previa a la disección de la arteria renal provoca infarto renal que se relaciona con mejor respuesta inmunitaria del huésped, sin efecto en la supervivencia. Después de la nefrectomía radical por carcinoma renal se presentan los siguientes índices de supervivencia a 5 años: estadio I, 60 a 82%; estadio II, 47 a 80%, y estadio III, 35 a 51%. La supervivencia de metástasis a distancia a dos años es casi nula.

La radioterapia preoperatoria se usa como tratamiento paliativo de las metástasis óseas. La quimioterapia no ha mostrado efecto terapéutico alguno.

La inmunoterapia se emplea en el tratamiento del carcinoma renal metastásico. El interferón alfa produce efectos parciales sobre la actividad tumoral en 15 a 20% de los pacientes tratados (1% respecto del total); no obstante, su actividad se relaciona con enfermedad metastásica, limitada sobre todo a pulmón. La interleucina-2 (IL-2) ocasiona efectos parciales hasta en 33 % de los enfermos cuando se asocia a células asesinas activadas por linfocinas. Con empleo único de IL-2 se informa éxito total en 5% de los pacientes tratados y respuesta parcial en 10 a 15 por ciento.

Los ensayos con linfocitos infiltrantes tumorales, en combinación con ciclofosfámda e IL-2, han logrado la remisión de neoplasias voluminosas. En pacientes con metástasis a distancia y síntomas graves se recomienda nefrectomía paliativa.

En la actualidad se experimentan fármacos y combinaciones, como interferón alfa y 5-fluorouracilo, vitaminas A y E liposolubles, vinblastina y ciclosporina, vinblastina y quinidina, interferón alfa y vinblastina, equinomicina, merbaronatotopotecan, vinblastina y acrivastina, y anticuerpos monoclonales G-250.

La intervención quirúrgica es el único método efectivo para tratar el carcinoma de células renales primario; el objetivo es extirpar la totalidad de la neoplasia con un borde quirúrgico apropiado

LECTURAS RECOMENDADAS

- Crino PB, Sater RA, Sperling M, Katsetos CMD. Renal cell carcinomatous meningitis: pathologic and immunohistochemical features. *Neurology* 1995;45:189.
- Guñan PD. Renal cell carcinoma: tumor size, stage and survival. *J Urol* 1995;153:901.
- Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL. The epidemiology of renal carcinoma. A second look. *Cáncer* 1995;75:2552.
- Weiss LM, Gelb AB, Medeiros J. Adult renal epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1995;103:624.

98 ■ Carcinoma de vejiga

Sergio A. Islas Andrade

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En Estados Unidos se diagnostican alrededor de 40 mil nuevos casos de cáncer de vejiga al año, y este trastorno provoca 11 mil muertes en el mismo lapso; afecta tres veces más a varones que a mujeres y es poco frecuente en menores de 40 años de edad.

Se ha demostrado alta incidencia de carcinoma de células de transición después de exposición a aminas aromáticas, sobre todo 2-naftilamina en trabajadores de fábricas de colorantes y caucho. Las aminas aromáticas se combinan en el hígado con sulfatos o ácido glucurónico y se excretan por los riñones; la glucuronidasa beta hidroliza estos compuestos que liberan ortofenoles y algunos de los cuales han resultado cancerígenos en animales de experimentación. La función de estos cancerígenos en el hombre no está clara, ya que el periodo de latencia entre exposición y desarrollo del tumor es más o menos de 40 años, y se desconoce la cantidad necesaria para producir neoplasias.

Los consumidores de tabaco tienen alto riesgo de desarrollar cáncer vesical, lo que permite demostrar que en la orina de estos enfermos hay hasta 50% de metabolitos de triptófano. Al suspender el hábito del tabaquismo las cifras se normalizan.

El carcinoma más frecuente es el de células de transición (90 a 95%), seguido del escamoso o epidermoide (5 a 10%); el adenocarcinoma abarca entre 2 y 3% de los casos.

CLASIFICACIÓN

El carcinoma de vejiga se clasifica en grado I: tumores bien diferenciados sin invasión a la lámina propia; grado II: tumores que muestran menor diferenciación celular y tendencia a invadir la lámina propia o el músculo; grados III y IV: neoplasias poco diferenciadas, anaplásicas, más nodulares que papilares y por lo general invasoras.

Los tumores vesicales se clasifican de acuerdo con el grado de diferenciación celular y según la penetración del tumor en la pared vesical.

- Grado I. Tumores bien diferenciados sin invasión a lámina propia. Casi todos son pequeños y de tipo celular.
- Grado II. Tumores que muestran menor diferenciación celular y tendencia a invadir lámina propia o músculo.
- Grados III y IV. Son neoplasias poco diferenciadas, anaplásicas, más nodulares que papilares y por lo general invasoras.

Para realizar la estadificación de estos tumores se pueden usar dos métodos: el primero utiliza las letras O, A, B1, B2, C y D, y el segundo las siglas TNM (tumor-nódulos-metástasis).

El síntoma más frecuente, en ocasiones único, es la hematuria macroscópica que se presenta en 70% de los pacientes. Luego puede aparecer síndrome de irritabilidad vesical: disuria, polaquiuria, urgencia o tenesmo vesical. Si el tumor afecta el cuello vesical puede haber retención aguda de orina o alteraciones en la fuerza y calibre del chorro urinario. Cuando la neoplasia se extiende de manera perivesical puede ocurrir dolor agudo y constante durante la micción. Tal vez ocurra hidronefrosis si uno o ambos orificios ureterales están obstruidos. En la mayor parte de los casos la exploración física es negativa y rara vez puede palparse masa suprapúbica que se deba a tumor o retención urinaria.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La tomografía axial computada muestra una correlación mayor de 80% entre los datos radiológicos y los patológicos.

En el análisis de laboratorio puede detectarse anemia secundaria a hematuria o uremia. Las cifras de urea y creatinina reflejan la función renal. El examen general de orina puede mostrar hematuria microscópica. La urografía excretoria es esencial para el estudio del paciente con sospecha de carcinoma vesical; los hallazgos pueden ser masa que ocupa espacio en la vejiga, distorsión de la pared vesical e hidronefrosis. El ultrasonido vesical por vía transuretral es útil para detectar anomalías de la mucosa. La tomografía axial computada muestra correlación mayor de 80% entre datos radiológicos y patológicos.

La citología urinaria es de gran utilidad para el diagnóstico y seguimiento del carcinoma vesical.

La citología urinaria es de gran utilidad para el diagnóstico y seguimiento del carcinoma vesical. El índice de detección corresponde al grado de descamación del tumor: cuanto más indiferenciado sea éste, mayor cantidad de células tumorales podrán encontrarse en la orina. Así, para el carcinoma *in situ* y tumores grado III, la citología será positiva en 95% de los pacientes, y en lesiones grado II y I será positiva en 50 y 10% de los casos, respectivamente.

En cuanto a marcadores tumorales, el antígeno carcinoembrionario es poco sensible.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección para tumores superficiales (estadios O y A) es la resección transuretral del tumor con fulguración de su base. El seguimiento se realiza mediante cistoscopia y citología urinarias cada cuatro meses durante los dos primeros años; el siguiente año se efectúan cada seis meses, y después una cistoscopia anual de por vida. Si hay recurrencia tumoral debe añadirse al tratamiento quimioterapia intravesical con Thiotepa, mitomicina C y adriamicina. También se instila BCG intravesical con buenos resultados.

En tumores infiltrantes se utiliza el mismo tipo de intervención quirúrgica que en los anteriores, más radioterapia radical con 6 000 rads y quimioterapia coadyuvante con cisplatino.

La supervivencia a cinco años es de 95% para tumores O y A; de 55% para tumores B1 y C, con cirugía radical, y de 40% para los infiltrantes.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Herr HW. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13:1404.
- Stadler W, Vogelzang N. Bladder cancer. *Semin Oncol* 1996;23:533.
- Vineis P. Molecular epidemiology of bladder cancer. Known chemical causes of bladder cancer. Occupation and smoking. *Urol Oncol* 1995;1:137.

Sección IX

Enfermedades del aparato digestivo

Directora de área:

Ma. Guadalupe Castro Martínez



99. ICTERICIA <i>Ma. Guadalupe Castro Martínez</i> <i>F. Javier Conde Mora</i>	107. GASTRITIS <i>Martín A. Herrera Cornejo</i> <i>Juan José Indaberea U.</i>
100. HIPERTENSIÓN PORTAL <i>Ma. Guadalupe Castro Martínez</i> <i>Gonzalo Rodríguez Venegas</i>	108. ULCERA PÉPTICA <i>Gabriela Liceaga Craviotto</i> <i>René Burlón Cuéllar</i>
101. ASCITIS <i>Román Rosales Avilés</i> <i>Salvador Estrada</i>	109. ABSORCIÓN INTESTINAL DEFICIENTE <i>Antonio González Chávez</i> <i>Ma. Guadalupe Castro Martínez</i>
102. HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO ALTO <i>Raymundo F. Rodríguez Badillo</i>	110. ENFERMEDAD VASCULAR DEL INTESTINO <i>Martín A. Herrera Cornejo</i> <i>Raúl López Ledezma</i>
103. HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO BAJO <i>Ruperto Martínez Mata</i>	111. ENFERMEDAD DE CROHN <i>Ma. Guadalupe Fabián San Miguel</i>
104. ESTREÑIMIENTO <i>Víctor Huggo Córdova Pluma</i>	112. COLITIS ULCERATIVA <i>Ma. Guadalupe Fabián San Miguel</i>
105. DISFAGIA <i>Ma. Guadalupe Castro Martínez</i> <i>Efrén A. Ledezma Roche</i>	113. COLON IRRITABLE <i>Víctor Huggo Córdova Pluma</i>
106. ENFERMEDAD POR REFLUJO ESOFAGOGÁSTRICO <i>Martín A. Herrera Cornejo</i>	114. ENFERMEDAD DIVERTICULAR DEL COLON <i>Leobardo Farías Mayen</i> <i>Marco A. Valladares Lepine</i>

115. HEMORROIDES <i>Alpha Escamilla Ruiz</i> <i>Efrén A. Ledezma Rocher</i>	123. HEPATITIS CRÓNICA <i>Ma. Guadalupe Castro</i> <i>Martínez</i> <i>Jesús Aguilar Aguilar</i> <i>Rolando Heras Martini</i>
116. FISURAS Y FÍSTULAS ANALES <i>Efrén A. Ledezma Rocher</i> <i>Alpha Escamilla Ruiz</i>	124. CIRROSIS HEPÁTICA <i>Elvira C. Alexanderson Rosas</i> <i>Jaime Camacho Aguilera</i> <i>Antonio González Chávez</i>
117. COLECISTITIS <i>Roberto López Espinosa</i>	125. CÁNCER DE ESÓFAGO <i>Germán Luna Castaños</i> <i>Sandra Treviño</i>
118. LITIASIS BILIAR <i>Isidro Ramírez Franco</i> <i>Marco A. Valladares Lepine</i>	126. CARCINOMA GÁSTRICO <i>Araceli Arriola</i>
119. PANCREATITIS ACUDA <i>Ruperto Martínez Mata</i>	127. CÁNCER COLORRECTAL <i>Virginia Velasco Díaz</i>
120. PANCREATITIS CRÓNICA <i>Ruperto Martínez Mata</i>	128. CÁNCER DE VESÍCULA Y VÍAS BILIARES <i>Efrén A. Ledezma Rocher</i>
121. HEPATITIS ALCOHÓLICA <i>Román Rosales Avilés</i> <i>Salvador Estrada</i>	129. CARCINOMA DE PÁNCREAS <i>Pedro I. Yáñez Cardoso</i>
122. HEPATITIS VIRAL AGUDA <i>Joaquín López Barcena</i>	130. CÁNCER DE HÍGADO <i>mlguel Ángel Rincón Avila</i> <i>Efrén A. Ledezma Rocher</i>

99 ■ Ictericia

Ma. Guadalupe Castro Martínez
F. Javier Conde Mora

DEFINICIÓN

La ictericia consiste en la coloración amarilla de piel, mucosas y líquidos corporales ocasionada por la bilirrubina y debida a producción anormal o retención de este pigmento.

Uno de los aspectos más importantes ante el paciente con ictericia consiste en determinar si es de origen hepatocelular o por un problema obstructivo, debido a que el tratamiento y el pronóstico son diferentes. Con los estudios de gabinete disponibles en la actualidad se pueden establecer las causas y en algunos casos llevar a cabo el tratamiento definitivo o paliativo de manera simultánea.

Es indispensable conocer el metabolismo normal y patológico de los pigmentos biliares para comprender la ictericia y efectuar el diagnóstico.

La concentración de bilirrubina en plasma se determina por su velocidad de producción y eliminación. El metabolismo normal comprende varias etapas, que son formación de bilirrubina, transporte desde el plasma hasta las células hepáticas, conjugación, transporte de éstas a los canalículos biliares, y por último excreción (fig. 99-1).

Un aspecto fundamental ante el paciente con ictericia es determinar si se debe a origen hepatocelular o a un problema obstructivo, ya que el tratamiento y el pronóstico son diferentes

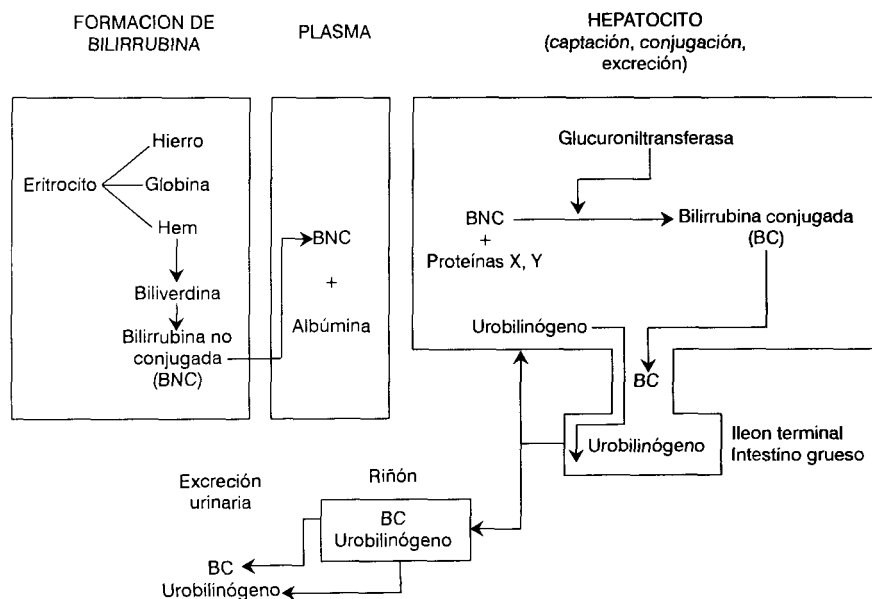


Fig. 99-1. Metabolismo normal de la bilirrubina.

CLASIFICACIÓN

Desde el punto de vista práctico y tomando en cuenta el tipo de hiperbilirrubinemia, la ictericia se puede clasificar en dos grandes grupos: ictericia por bilirrubina no conjugada e ictericia por bilirrubina conjugada o directa (cuadro 99-1). En adultos, 90% de los casos son de origen hepatocelular y por obstrucción extrahepática.

El primer paso en la evaluación del paciente con ictericia consiste en establecer si se trata de una hiperbilirrubinemia aislada o si se relaciona con alteraciones de las enzimas hepáticas; en este último caso se debe diferenciar si es de origen hepatocelular o por colestasis. Si es obstructiva se deberá investigar si es por alteración intrahepática o extrahepática, la cual puede ser benigna o por neoplasias. Algunas causas de colestasis intrahepática pueden simular obstrucción extrahepática de grado variable (cuadro 99-2). Hay diferentes estudios de imagen que permiten distinguir entre colestasis intrahepática y colestasis extrahepática. La aplicación de estas técnicas debe apoyarse en la evaluación clínica. Para establecer un programa de estudio del enfermo se requiere selección de pruebas bioquímicas específicas, así como estudios serológicos y de imagen.

Cuadro 99-1. Clasificación fisiopatológica de la ictericia

I. HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA
<i>Aumento de producción</i>
Hemolisis hereditarias (esferocitosis, hemoglobinopatía, etc.)
Hematomas, enfermedades del sistema inmunitario, válvulas cardíacas
<i>Alteración en la captación hepática</i>
Fármacos: rifampicina
Síndrome de Gilbert
Ictericia neonatal
<i>Trastornos de la conjugación</i>
Síndrome de Crigler-Najjar I y II
Síndrome de Gilbert
Ictericia neonatal
Enfermedad del parénquima hepático
II. HIPERBILIRRUBINA CONJUGADA
<i>Daño hepatocelular y de la excreción canalicular</i>
Trastornos genéticos/familiares del transporte de la bilirrubina conjugada (síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor)
Enfermedad del parénquima hepático: hepatitis viral aguda, alcohólica, crónica activa, cirrosis
Medicamentos: corticosteroides, andrógenos, progestágenos
Sepsis
Alimentación parenteral
Anemia de células falciformes, ictericia posoperatoria, ictericia idiopática asociada a linfoma, colestasis recurrente benigna, colestasis del embarazo, amiloidosis
<i>Obstrucción de la vía biliar intrahepática</i>
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante
Rechazo del trasplante hepático
Enfermedad de injerto contra huésped
Atresia biliar congénita intrahepática
Neoplasias primarias, metastásicas; linfoma
<i>Obstrucción extrahepática de la vía biliar</i>
Coledocolitiasis
Neoplasias (carcinoma de páncreas, colangiocarcinoma del ampulla de Vater, linfoma, metástasis)
Estructuras biliares (posquirúrgicas, pancreatitis, colangitis esclerosante, SIDA)
Hemobilias
Parásitos (áscaris)
Malformaciones congénitas (atresia biliar extrahepática, quiste de colédoco)

Cuadro 99-2. Causas intrahepáticas de ictericia que simulan obstrucción extrahepática

<i>Origen hepatocelular (disfunción canalicular)</i>	<i>Obliteración/obstrucción de los canalículos bilíares intrahepáticos</i>
Hepatitis viral colestásica	Cirrosis biliar primaria
Hepatitis alcohólica	Colangitis esclerosante primaria
Medicamentos	Sarcoidosis
Sulfonilureas	Enfermedad de injerto contra huésped
Estrógenos	Rechazo hepático
Fenotiazinas	Neoplasias hepáticas
Sulfonamidas	Atresia biliar congénita primaria
Sepsis	Absceso hepático piógeno
Colestasis posoperatoria	
Alimentación parenteral total	
Anemia de células falciformes	
Linfoma	
Amiloidosis	

HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica proporciona datos de gran valor sobre las causas de ictericia. En los antecedentes se deben considerar factores de riesgo para hepatitis viral, como ingestión de medicamentos o alcohol; transfusiones; intervenciones quirúrgicas o empleo de anestésicos (halotano), así como antecedentes familiares de ictericia.

En cuanto a los síntomas y signos de ictericia se debe investigar inicio y duración; si es intermitente o progresiva; si hay coluria o acolia, y síntomas relacionados, como fiebre, dolor abdominal, pérdida de peso, astenia, adinamia, prurito y otros más.

La coluria que precede a la ictericia indica hiperbilirrubinemia conjugada. Las heces acolicas se presentan en la primera semana en pacientes con hepatitis viral y tienden a persistir en la obstrucción por neoplasia. En enfermos con obstrucción por litiasis se observan evacuaciones acolicas intermitentes, en tanto que en sujetos con daño hepático tienen características normales.

En pacientes con cirrosis biliar primaria el prurito es un síntoma de colestasis que precede durante varios años a la aparición de ictericia; puede ser la primera manifestación en la obstrucción extrahepática y lo presentan 10% de los individuos con hepatitis viral. A la exploración física se deben investigar estigmas de insuficiencia hepática, hipertensión portal, signo de Murphy o de Courvoisier, esplenomegalia y xantomas.

La hiperbilirrubinemia con enzimas hepáticas normales sugiere, entre otras causas, síndrome de Gilbert, anemia hemolítica o hiperbilirrubinemia congénita. Cuando la elevación de pigmento biliar se acompaña de aumento de la fosfatasa alcalina y de transaminasas indica enfermedad hepatobiliar. El patrón de incremento de las enzimas ayuda a diferenciar una colestasis intrahepática de una extrahepática, así como la prolongación del tiempo de protrombina según se corrija o no con la administración de vitamina K. Otros estudios, como serología de la hepatitis viral, anticuerpos mitocondriales y biopsia hepática, dependen de la orientación clínica (fig. 99-2).

Una vez establecida la presencia de colestasis se debe investigar si la obstrucción es intrahepática o extrahepática. La sensibilidad de la evaluación clínica inicial para obstrucción extrahepática es de 83% y la especificidad de 15%, con un valor predictivo positivo de 0.75, lo que significa que 25 % de los pacientes con sospecha de obstrucción extrahepática tienen lesión hepatocelular. Por tanto, la impresión clínica se debe complementar con los estudios de imagen para establecer el diagnóstico e identificar la localización y naturaleza de la obstrucción. La información adicional mediante ultrasonido y tomografía axial computada (TAC) aumenta la especificidad de obstrucción extrahepática a 98 por ciento.

La sensibilidad de la evaluación clínica es de 83% y la especificidad de 75 por ciento

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El ultrasonido y la tomografía tienen una sensibilidad de 85 y 96%, respectivamente, para obstrucción intrahepática o extrahepática. El ultrasonido es el estudio inicial de

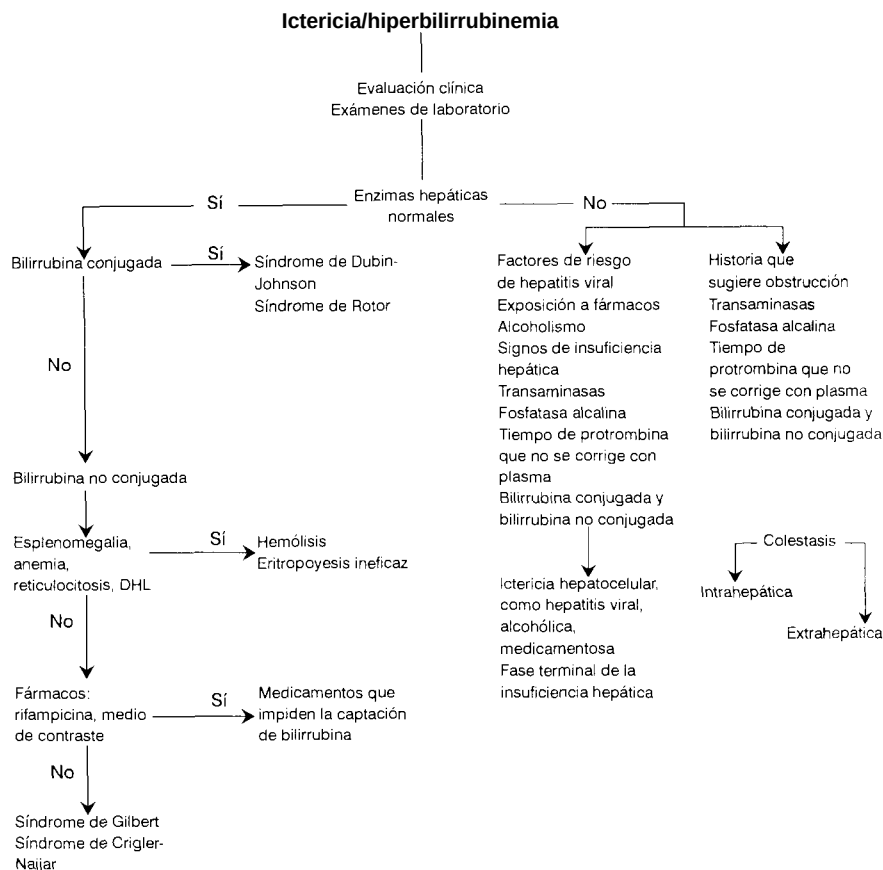


Fig. 99-2. Estudio inicial del paciente con ictericia.

El ultrasonido y la tomografía tienen sensibilidad entre 85 y 96%, respectivamente, para obstrucción intrahepática o extrahepática. El ultrasonido es el estudio inicial de elección porque es rápido, seguro y eficaz en la evaluación del paciente; menos costoso que la tomografía y no se expone el enfermo a radiaciones y al medio de contraste.

La colangiografía y la colangiopancreatografía tienen sensibilidad y especificidad de 99% con valor predictivo positivo de 0.99 en el diagnóstico de obstrucción biliar, y pueden demostrar la naturaleza de la obstrucción en más de 90% de los casos.

elección por ser un método rápido, seguro y eficaz en la evaluación del paciente, menos costoso que la tomografía y porque no se expone el enfermo a radiaciones ni al medio de contraste; sin embargo, tiene limitaciones para establecer el sitio anatómico y el tipo de obstrucción, aunque esta información se obtiene en la mitad de los casos. La presencia de gas intestinal y la obesidad limitan su uso, principalmente para el diagnóstico de coledocolitiasis, así como para la detección de neoplasias de la cabeza del páncreas. Estas limitaciones son superadas por la tomografía, que además brinda información sobre la localización de la obstrucción en 90% de los pacientes; sin embargo, con este estudio no se logra detectar lesiones intraductales no calcificadas.

En el paciente con sospecha clínica de obstrucción biliar confirmada por los métodos anteriores se requiere visualización directa mediante colangiografía transhepática percutánea o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (fig. 99-3). Estos estudios están indicados para pacientes con datos negativos en el ultrasonido o la tomografía, y en quienes existe la sospecha clínica de obstrucción extrahepática. En algunos casos pueden ser el análisis inicial de este problema, como en pacientes en quienes se efectuó colecistectomía y que presentan coledocolitiasis residual.

La colangiopancreatografía se emplea no sólo como método diagnóstico, sino también terapéutico. El cálculo se puede extraer mediante esfinterectomía o se pueden realizar otros procedimientos, como colocación de prótesis o dilataciones en casos de neoplasias a ese nivel. Tanto la colangiografía como la colangiopancreatografía tienen sensibilidad y especificidad de 99% con valor predictivo positivo de 0.99 en el diagnóstico de obstrucción biliar, y pueden demostrar la naturaleza de la obstrucción en más de 90% de los casos! En el cuadro 99-3 se observan las ventajas y las desventajas. Mediante colangiografía transhepática percutánea también se pueden colocar prótesis o efectuar drenaje biliar externo.

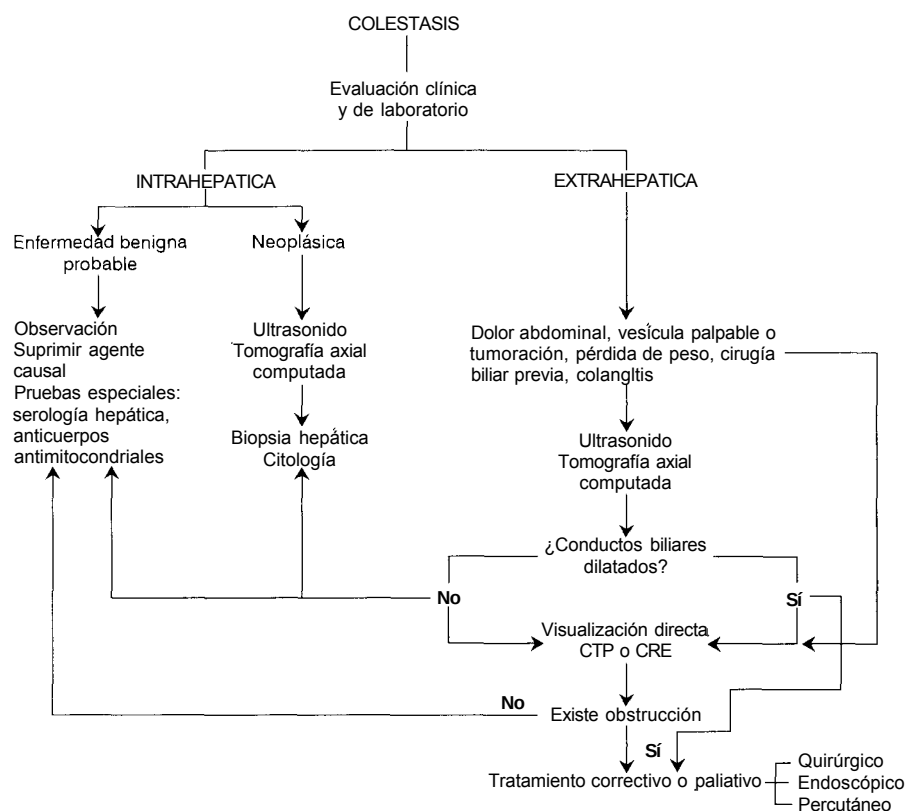


Fig. 99-3. Estudio inicial del paciente con colestasis (CTP, colangiografía transhepática percutánea; CRE, colangiografía retrógrada endoscópica).

Cuadro 99-3. Comparación de las técnicas de visualización directa de la vía biliar

	<i>Colangiografía transhepática percutánea</i>	<i>Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica</i>
Indicaciones	<i>Conductos intrahepáticos dilatados</i> Lesiones altas de la vía biliar Cirugía previa con distorsión de la estructura anatómica gastroduodenal Billroth II Falla del otro método	<i>Conductos biliares no dilatados</i> Tumores periampolares Presencia de ascitis o alteraciones de la coagulación Falla del otro método
Contraindicaciones	Ascitis importante Trastornos de la coagulación	Pancreatitis aguda Pérdida de la estructura
Resultados	Dependen de la experiencia del médico > 90% en conductos dilatados 70% en conductos no dilatados	Dependen de la habilidad del médico Independientes del diámetro de los conductos biliares
Complicaciones	5% Peritonitis biliar Hemorragia Colangitis Sepsis Neumotorax	5% Pancreatitis Sepsis Absceso peripancreático Colangitis Neumonía por aspiración
Mortalidad	1%	0.3%

Cuadro 99-4. Pruebas de valor limitado en la sospecha de obstrucción de vías biliares*Placa simple de abdomen, serie esofagoduodenal*

Proporciona poca información del nivel y tipo de obstrucción. Poco sensible

Colangiografía Intravenosa

Los conductos biliares no se visualizan bien, aun cuando la bilirrubina sea <3 mg/100 ml. En 30% no se detecta litiasis en los conductos

Gammagrafía hepatobiliar

Escasa resolución anatómica. No ayuda a distinguir entre una colestasis intrahepática y una extrahepática

Biopsia hepática

No permite diferenciar entre una colestasis intrahepática y una extrahepática; poca información del nivel y tipo de obstrucción

Hay otros métodos o procedimientos diagnósticos con menor sensibilidad y con bajo valor predictivo positivo, por lo que no se recomienda su uso de manera sistemática en el estudio de pacientes con obstrucción biliar (cuadro 99-4). Algunos pueden ser de utilidad en circunstancias especiales, como el gammagrama con ^{99m}Tc para diagnóstico de colecistitis aguda, o la biopsia hepática ante la sospecha de lesión hepatocelular, como en la cirrosis biliar primaria.

Otras alternativas recientes consisten en el ultrasonido endoscópico mediante inserción de un transductor al duodeno para diagnóstico de coledocolitiasis, con sensibilidad de 97%, especificidad de 100%, y valor predictivo positivo y negativo de 100, así como la colangiografía por resonancia magnética, que es un nuevo método no invasivo empleado en la evaluación de pacientes con problemas obstructivos de la vía biliar. Con este último se logra establecer la presencia de la obstrucción (85 a 100%), el sitio (91 a 100%) y la causa.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Benerjee B. Extrahepatic biliary tract obstruction. Modern methods of management. *Postgrad Med* 1993;93:113-199.
- Everson GT. Liver problems in pregnancy; part 2: management pre-existing and pregnancy induced liver disease. *Medscape Womens Health* 1998;3(2):2-8.
- Helmberger H, Hupertz A, Rull T, Zilinger C, Ehrenbery-C, Roscli T. Rational diagnosis of the bile ducts. *Radiologie* 1998;38(4):27-8.
- Herfarth H, Scholmreich J. Diagnosis and therapy of obstructive jaundice. *Ther Umsch* 1998;55(2): 104-9.
- McGill JM, Kwiatkowski AP. Cholestatic liver diseases in adults. *Am J Gastroenterol* 1998;83(5):684-91.
- Pavone P, Laghi A, Panebianco-V. Catalano C, Lobina L, Passariello R. Cholangiography: techniques and clinical applications. *Eur Radiol* 1998;8(6):901-10.
- Scharschmidt BF, Goldberg HI, Schmlid R. Approach to the patient with cholestatic jaundice. *N Engl J Med* 1983;308:1515-1521.

100 ■ Hipertensión portal

Ma. Guadalupe Castro Martínez
Gonzalo Rodríguez Venegas

DEFINICIÓN

La hipertensión es un síndrome caracterizado hemodinámicamente por elevación de la presión en el sistema venoso portal como consecuencia de obstrucción al flujo sanguí-

neo portal. Genera circulación colateral portosistémica, y la principal complicación consiste en rotura de varices esofágicas. La congestión visceral conduce a esplenomegalia con hiperesplenismo secundario o sin éste.

ETIOLOGÍA

Los factores etiológicos de la hipertensión portal se clasifican en tres grupos, dependiendo de la localización del obstáculo al flujo portal (cuadro 100-1).

El ejemplo más importante y característico lo constituye la cirrosis hepática. La demostración de varices esofágicas distales o del fondo gástrico en pacientes sin estigma de insuficiencia hepática ni antecedentes de alcoholismo o hepatitis debe hacer sospechar la existencia de trombosis del sistema esplenoportal. Si el enfermo es además varón de alrededor de 40 años de edad, la sospecha debe orientar a buscar sistemas de trombosis secundaria a carcinoma de páncreas o pancreatitis.

El síndrome de Budd-Chiari es una causa poco común de hipertensión portal; puede ser ocasionado por trombosis secundaria a alteraciones de la coagulación, como la policitemia, hemoglobinuria paroxística nocturna e ingestión de anticonceptivos, y por invasión de carcinoma renal o suprarrenal. La mayoría de los pacientes desarrolla rápidamente signos de enfermedad hepática portal con duración de los síntomas menor a tres meses. Otros enfermos tienen inicio insidioso de varios meses o años; la insuficiencia hepática fulminante se presenta en pocos años.

Con el ultrasonido y la tomografía axial computada (TAC) se pueden demostrar alteraciones morfológicas de cirrosis, tumoraciones de páncreas o en la *porta hepatis*, igual que signos de hipertensión portal, como esplenomegalia, varices esofágicas y circulación colateral, además de valorar la permeabilidad de la porta. Se necesita estudio angiográfico cuando se considera la posibilidad de cirugía en estos enfermos. La evaluación completa de hipertensión portal requiere panangiografía hepática, que incluye arteriografía celiaca y mesentérica, así como venografía hepática con toma de presiones.

HEMORRAGIA POR ROTURA DE VARICES ESOFÁGICAS

Una de las principales causas de muerte en los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal es la hemorragia por varices esofágicas. En 90% de los casos, el diagnóstico se establece por estudio con bario (esofagograma), aunque la endoscopia es el mejor recurso, pues además de visualizar las varices esofágicas y gástricas se puede realizar algún tipo de tratamiento en estos enfermos.

Cuadro 100-1. Causas de hipertensión portal

I. HIPERTENSIÓN PREHEPÁTICA	II. HIPERTENSIÓN PORTAL INTRAHEPÁTICA
PRESINUSOIDAL	PRESINUSOIDAL
Trombosis portal y esplénica	Fibrosis hepática
Tumor pancreático, gástrico, de colon	Hipertensión portal idiopática
Pancreatitis	Esquistosomiasis
Traumatismo	Sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin
Posparto	Leucemias
Onfalitis	Síndrome de Felty
Anticonceptivos	Intoxicación por cloruro de arsénico
Pileflebitis	SINUSOIDAL Y POSTSINUSOIDAL
Policitemia	Cirrosis hepática
III. HIPERTENSIÓN HEPÁTICA (POSTSINUSOIDAL), SÍNDROME DE BUDD-CHIARI	
Policitemia	Pericarditis constrictiva
Anticonceptivos	Insuficiencia cardíaca derecha
Invasión tumoral	Membranas congénitas
Traumatismo	

Cuadro 100-2. Factores relacionados con rotura de varices esofágicas

Presión portal ≥ 12 mmHg	Clase C de Child
Varices de gran tamaño	Ascitis
Manchas de color rojo cereza, varices azules, varices sobre varices	Persistencia en la ingestión de alcohol

El riesgo de presentar sangrado por rotura de varices esofágicas se ha vinculado con varios factores (cuadro 100-2), de los cuales los más importantes son aumento de la presión de la porta ≥ 12 mmHg, el tamaño de las varices, la presencia de manchas color rojo cereza, varices azules y varices sobre varices. La magnitud del daño hepatocelular también es determinante en la mortalidad de estos enfermos; para la clase C de Child es de 70 a 89 por ciento.

Por lo anterior, las investigaciones actuales se han enfocado a encontrar métodos mejores para el control de sangrado por rotura de varices esofágicas con el fin de evitar la recidiva de la hemorragia y, lo más importante, prevenir el sangrado.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA AGUDA

En 60 a 70% de los casos la hemorragia desaparece espontáneamente; sin embargo, en 30 a 40% recurre durante las siguientes 48 a 72 h, y en 60% en la primera semana. Por lo anterior, una vez que se ha estabilizado al enfermo se debe realizar endoscopia para identificar el sitio de la hemorragia, debido a que 30 a 50% de los sujetos la tienen en otro sitio diferente a la rotura de varices esofágicas. Junto con el diagnóstico de la lesión se puede efectuar el tratamiento en la mayoría de los pacientes. En el cuadro 100-3 se mencionan las opciones terapéuticas.

Tratamiento endoscópico

Se ha considerado que la escleroterapia es la medida terapéutica inicial. El control de la hemorragia se logra entre 63 y 95% de los casos. La posibilidad de recidiva de hemorragia con una sesión de escleroterapia es de 25 a 30%, y con dos sesiones es de 10 a 20%. Las complicaciones se presentan en 10 a 30% de los casos (ulceración, hemorragia, perforación, bacteriemia, derrame pleural, edema agudo pulmonar), y la mortalidad varía entre 0.5 y 2 por ciento.

Otra modalidad terapéutica que puede llevarse a cabo durante el procedimiento endoscópico es la ligadura de las varices. Tiene la misma eficacia que la escleroterapia y menos complicaciones, pero se requiere experiencia del personal que realiza el procedimiento. Los estudios experimentales han mostrado desarrollo de tejido cicatrizal en el sitio donde se aplica este procedimiento mediante reemplazo de las estructuras de la submucosa.

La escleroterapia logra el control de la hemorragia y disminuye la posibilidad de recidiva. La ligadura es un método que tiene la misma eficacia y menor posibilidad de complicaciones

Cuadro 100-3. Atención de la hemorragia aguda por varices esofágicas

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO	SONDA CON BALONES (SENGSTAKEN-BLAKEMORE)
Escleroterapia	CIRUGÍA
Ligadura de varices	Derivaciones portosistémicas
AGENTES FARMACOLÓGICOS	Corto circuito portosistémico
Vasopresina	transyugular intrahepático
Somatostatina, acetato de octreótido	Técnica de Sugiura, transección esofágica
Nitratos	EMBOLIZACIÓN
Clonidina	
Verapamyl	
Ketanserina	
Propranolol, nadolol	
Prazosín, losartán, pentoxifilina	

Medicamentos

En caso de persistir la hemorragia se emplean agentes farmacológicos con los procedimientos anteriores. Los medicamentos se dividen en dos grupos:

1. **Vasoconstrictores.** Disminuyen el flujo arterial esplácnico, y por tanto el flujo de la presión portal. En este grupo se encuentran vasopresina, somatostatina y bloqueadores adrenérgicos beta (propranolol, nadolol).
2. **Vasodilatadores.** Disminuyen la resistencia vascular intrahepática y la secundaria de las colaterales portosistémicas. En este grupo están nitratos, clonidina, antagonistas del calcio (verapamilo) y antagonistas de la serotonina (ketanserina).

VASOPRESINA. El metaanálisis de tres estudios ha mostrado que la vasopresina es superior al placebo en el control de la hemorragia, pero no modifica la supervivencia y tiene efectos secundarios que limitan su empleo, como isquemia miocárdica o periférica, bradicardia e hipertensión arterial.

SOMATOSTATINA Y SU ANÁLOGO EL ACETATO DE OCTREOTIDO. La disminución de la presión portal es variable y menor que la debida a la administración de vasopresina; algunos estudios sugieren que es más eficaz para reducir el flujo en los vasos colaterales que la presión de la porta. Tiene la ventaja de que no genera tantos efectos colaterales.

NITRATOS. Se ha empleado nitroglicerina por vía sublingual, intravenosa o dérmica, por lo general en asociación con vasopresina para disminuir los efectos secundarios de esta última.

Otros medicamentos que se han empleado en el tratamiento de pacientes con hipertensión portal son prazosín, losartán y pentoxifilina; sin embargo, se requiere más investigación antes de recomendar su uso.

El uso de la sonda de Sengstaken-Blakemore en el taponamiento de las varices es tan útil como la escleroterapia para el control de la hemorragia aguda de varices esofágicas; sin embargo, al quitar la sonda puede haber recidiva de la misma, y en 35% de los casos se presentan complicaciones (desgarros, perforaciones, broncoaspiración). Si se utiliza esta sonda, el globo gástrico debe inflarse a una presión de 140 a 200 ml de aire y el esófago a una presión de 25 a 45 mmHg.

Tratamiento quirúrgico

Otros procedimientos en casos de hemorragia son los quirúrgicos, como corto circuito portosistémico y corto circuito portosistémico transyugular intrahepático; técnica de Sugiura; transección esofágica con engrapadora, que consiste en la creación de una comunicación portosistémica transhepática realizada por vía transyugular de las ramas de la porta con una de las venas suprahepáticas conectadas por una prótesis expandible. En 93 a 96% de los casos se logra control de la hemorragia; la mortalidad temprana es de 6 a 13%, y en 10 a 19% ocurre recidiva. Hay mayor tendencia hacia encefalopatía portosistémica (fig. 100-1).

PREVENCIÓN DE LA PRIMERA HEMORRAGIA

Los estudios controlados al azar no han demostrado que la intervención quirúrgica (corto circuito) o la escleroterapia prevengan la primera hemorragia.

El uso de bloqueadores beta no selectivos disminuye el riesgo, pero esto no ha incrementado la supervivencia; si no hay contraindicaciones se deben usar como tratamiento profiláctico. Estos agentes incluyen propranolol y nadolol, y la dosis promedio se relaciona con disminución de 25% de la frecuencia cardíaca.

Los bloqueadores beta no selectivos disminuyen el riesgo, pero esto no ha incrementado la supervivencia

PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA DE HEMORRAGIA

Durante años, las derivaciones portosistémicas no selectivas y selectivas eran el único tratamiento disponible para evitar la recidiva de hemorragia, y aunque son el método

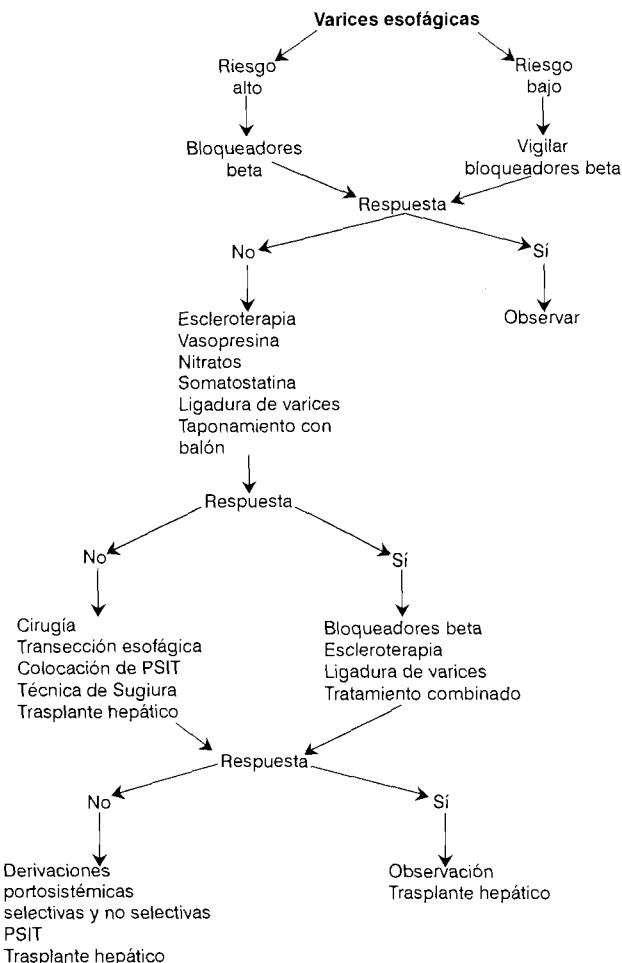


Fig. 100-1. Algoritmo para tratamiento de varices esofágicas (PSIT, corto circuito portosistémico transyugular intrahepático).

más eficaz, la mortalidad operatoria es de 7 a 15 %. La incidencia de encefalopatía portosistémica es elevada. También se ha recurrido a otros procedimientos, como la técnica de Sugiura y la aplicación de corto circuito portosistémico transyugular intrahepático.

La escleroterapia ha sido la modalidad terapéutica más utilizada como tratamiento a corto y a largo plazo en el último decenio. Los pacientes por lo general requieren dos o tres sesiones para empezar, seguidas por dos a tres sesiones en forma ambulatoria en las siguientes cuatro a ocho semanas, o cada semana hasta la obliteración de las varices. Posteriormente se realiza endoscopia de control cada tres a seis meses. En relación con la mortalidad, no se ha observado beneficio alguno.

También ha sido útil el tratamiento a largo plazo con bloqueadores beta no selectivos, propranolol y nadolol, principalmente en pacientes con función hepática adecuada (clase A o B de Child), aunque no disminuye la mortalidad.

Los estudios a largo plazo (dos años) en los que se han utilizado escleroterapia y bloqueadores beta han demostrado beneficios al disminuir el riesgo de hemorragia; sin embargo, la diferencia entre un tratamiento y otro es mínima. En la actualidad se ha propuesto terapéutica combinada para tratar a estos enfermos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Anand BS. Drug treatment of portal hypertension. *National Med J India* 1998; 11 (4): 173-7.
 Ballesteros A. Endoscopia terapéutica en hipertensión portal. Cuándo, con qué y hasta dónde. *Rev Gastroenterol Méx* 1998;63(suppl 1):07-20.

- Eleftheriadis E, Kotzampassl K, Jofogiannis D. Modulation of intravariceal pressure with pentoxifylline; a possible new approach in the treatment of portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1998;83(12):2431-5.
- Ferral L. Manejo de la hipertensión portal hemorrágica. Nueva alternativa terapéutica. *Rev Gastroenterol Mex* 1994;59:209-215.
- Grace ND. Management of portal hypertension. *The Gastroenterologist* 1993;1:39-49.
- Gupta TK, Chen L, Grozmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11(2):203-219.
- Lebrec D. Review: pharmacotherapeutic agents in the treatment of portal hypertension. *J Gastroenterol & Hepatology* 1997;12(2): 159-66.
- Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of Losartan, and Angiotensin II Receptor Antagonist on Portal Pressure in Cirrhosis. *Hepatology* 1999;29(2):334-9.

101 ■ Ascitis

Román Rosales Aviles
Salvador Estrada

INTRODUCCIÓN

El término *ascitis* proviene de la raíz griega *askos*, que significa bolsa o balón, y constituye el signo clínico de la acumulación de líquido dentro de la cavidad peritoneal como resultado de diferentes procesos patológicos; p. ej., aumento de la permeabilidad vascular y disminución de la resorción linfática, así como retención de agua y sodio. La ascitis se desarrolla más a menudo como parte de la descompensación de una enfermedad hepática crónica previamente asintomática.

La ascitis es la complicación más frecuente de la enfermedad hepática crónica (cirrosis); aparece en 8 a 15 % de la población alcohólica, y en 50% de pacientes con 10 años por lo menos del diagnóstico de cirrosis compensada. Se observa en 20% de las neoplasias gastrointestinales asociadas a insuficiencia hepática, y en 3% de los casos es secundaria a insuficiencia cardíaca y tuberculosis peritoneal. Además, 15 a 20% de los pacientes cirróticos con ascitis presentan insuficiencia renal funcional, lo cual empeora todavía más el pronóstico.

Las causas de ascitis por lo general pueden agruparse en dos procesos: los que no afectan al peritoneo (cuadro 101-1), y los que sí lo afectan (cuadro 101-2).

La ascitis es uno de los motivos más frecuentes de consulta u hospitalización en la población de pacientes cirróticos (19% varones y 11 % mujeres), y como complicación representa también un alto porcentaje (52% varones y 60% mujeres).

La ascitis es la complicación más frecuente de la enfermedad hepática crónica, y aparece en 8 a 15% de la población alcohólica

Cuadro 101-1. Causas de ascitis no relacionadas con enfermedades del peritoneo

HIPERTENSIÓN PORTAL	MISCELÁNEAS
CIRROSIS	MIXEDEMA
CONGESTIÓN HEPÁTICA	ENFERMEDAD OVARICA
Insuficiencia cardíaca congestiva	Síndrome de Meigs
Pericarditis constrictiva	<i>Struma ovarii</i>
Obstrucción de la vena cava inferior	Síndrome de sobreestimulación ovárica
Obstrucción de las venas suprahepáticas	ASCITIS PANCREÁTICA
(síndrome de Budd-Chiari)	ASCITIS BILIAR
HIPOALBUMINEMIA	ASCITIS QUILOSA
SÍNDROME NEFROTICO	ASCITIS URINARIA Y
ENTEROPATIA DE PERDIDA DE PROTEÍNAS	ASCITIS DEPENDIENTE DE LAS DIÁLISIS
DESNUTRICIÓN	

Cuadro 101-2. Ascitis y enfermedades del peritoneo

INFECCIONES	SEUDOMIXOMA PERITONEAL
Peritonitis tuberculosa	PERITONITIS PAROXISTICA FAMILIAR
Peritonitis bacteriana espontánea	MISCELÁNEAS
Micótica	Vasculitis
Por <i>Candida albicans</i>	Lupus eritematoso y otras
Por histoplasma	enfermedades colagenovasculares*.
Por coccidiosis	Vasculitis alérgica (púrpura de
Criptocócica	Henoch-Schönlein)
Parasitaria	Enfermedad de Kohlmeler-Degos
Por <i>Schistosoma</i>	Gastroenteritis eosinofílica
Por <i>Enterobius</i>	Enfermedad de Whipple
Por <i>Ascaris</i>	Peritonitis granulomatosa
Por <i>Strongyloides</i>	Sarcoidosis
Por <i>Entamoeba histolytica</i>	Enfermedad de Crohn
	Peritonitis por almidón
NEOPLASIAS	Lesiones ginecológicas
Mesotelioma primario	Endometriosis
Carcinomatosis secundaria	Deciduos
	Clucomatosis
	Leiomiomatosis
	Quiste dermoide
	Melanosis
	Esplenosis
	Peritonitis esclerosante
	Hiperplasia mesotelial y metaplasia
	Linfangiectasia peritoneal
	Quistes peritoneales
	Cuerpos sueltos peritoneales
	Encapsulación peritoneal

PATOGENIA

Hay varias teorías que pretenden explicar la patogenia de la ascitis. La hipótesis tradicional, conocida como *underfill* (agotamiento de la volemia), propone que el bloqueo del flujo venoso hepático y la hipertensión portal en la cirrosis son la causa inicial de ascitis. La trasudación de sodio y agua hacia la cavidad abdominal disminuye el volumen intravascular, lo que conduce en forma secundaria a hipovolemia (disminución del volumen plasmático efectivo) e induce aumento de la retención de sodio y agua como mecanismo compensador. De esta manera, la retención de agua y sodio es secundaria a la formación de ascitis y redistribución del volumen plasmático. Esta teoría se ha cuestionado, ya que en pacientes con cirrosis y ascitis se ha encontrado incremento y no disminución del volumen sanguíneo total.

La segunda teoría propuesta es la denominada *overflow* (sobrellenado o desbordamiento). En ella se sugiere que la formación de ascitis es un fenómeno secundario, resultado de la retención primaria de sodio y agua; fenómeno primario porque la res-puesta renal no ocurría por disminución del volumen intravascular. La causa de la retención renal tubular primaria de sodio no se conoce con exactitud, pero al parecer se debe a reflujo hepatorenal que predomina sobre los mecanismos normales reguladores de volumen. La retención de sodio y agua favorece el incremento del volumen plasmático y la hipertensión portal con la consecuente eliminación de líquido fuera de la circulación esplácnica (ascitis y edema).

Schrier y colaboradores han propuesto una tercera hipótesis para explicar la formación de ascitis y la retención de sodio y agua en la cirrosis. En ella se considera que la vasodilatación arterial periférica es el fenómeno que inicia la retención de sodio y agua en la cirrosis; lo anterior favorece la disminución del volumen intravascular efectivo, el aumento de la concentración plasmática de renina, aldosterona, noradrenalina y vasopresina, la vasoconstricción renal con retención renal de sodio y agua, la elevación del volumen plasmático y una respuesta inadecuada para normalizar la hemodinámica renal y

Hay tres teorías para explicar la fisiopatología de la ascitis: *underfill* o agotamiento; *overflow* o sobrellenado y la combinación de ambas

la concentración plasmática de renina, aldosterona, noradrenalina y vasopresina, y por último la ascitis. En la figura 101-1 se ejemplifica mejor la complejidad de esta teoría.

Hay otros mecanismos en la formación de la ascitis, dependiendo de la patología subyacente; los correspondientes a la formación de ascitis en procesos malignos dependen de la localización del tumor. La carcinomatosis peritoneal origina la formación de ascitis por "exudación" de líquido rico en proteínas a partir de células tumorales que se encuentran en el peritoneo, y la salida de líquido extracelular hacia la cavidad peritoneal para restablecer el equilibrio oncótico. En la ascitis pancreática hay excreción de jugo pancreático hacia la cavidad peritoneal o debido a quemadura química del peritoneo. La patogenia en la ascitis biliar es similar a la de la ascitis pancreática.

DIAGNOSTICO

La ascitis en pequeño volumen por lo general es asintomática y se manifiesta clínicamente por distensión abdominal, que al inicio del padecimiento puede ser poco aparente y el enfermo sólo refiere incomodidad por la ropa o el cinturón, pues lo siente ajustado. A la exploración física hay matidez cambiante de flancos y el signo de "onda líquida", que para muchos expertos no tiene valor. Además, puede haber datos relativos a insuficiencia hepática, hipertensión portal o procesos malignos indirectos, como grandes venas en los flancos y el dorso (oclusión de vena cava inferior), o la presencia de un nódulo firme en la cicatriz umbilical que sugiere carcinomatosis peritoneal.

Debido a que la detección de ascitis de pequeño volumen es clínicamente difícil, la realización de ultrasonido abdominal puede ayudar a confirmar el diagnóstico; además, puede revelar cantidades tan pequeñas como 100 ml de líquido y permite localizar el sitio óptimo para la realización de paracentesis.

La paracentesis está indicada: a) en la valoración de ascitis en pacientes con diagnóstico reciente; b) cuando haya sospecha de alguna complicación (infección o neopla-

Al inicio del padecimiento la ascitis puede ser asintomática, pero en general hay datos de insuficiencia hepática o hipertensión portal, o de procesos malignos indirectos

El ultrasonido puede revelar ascitis de volumen tan pequeño como 100 ml de líquido, y es útil para confirmar el diagnóstico

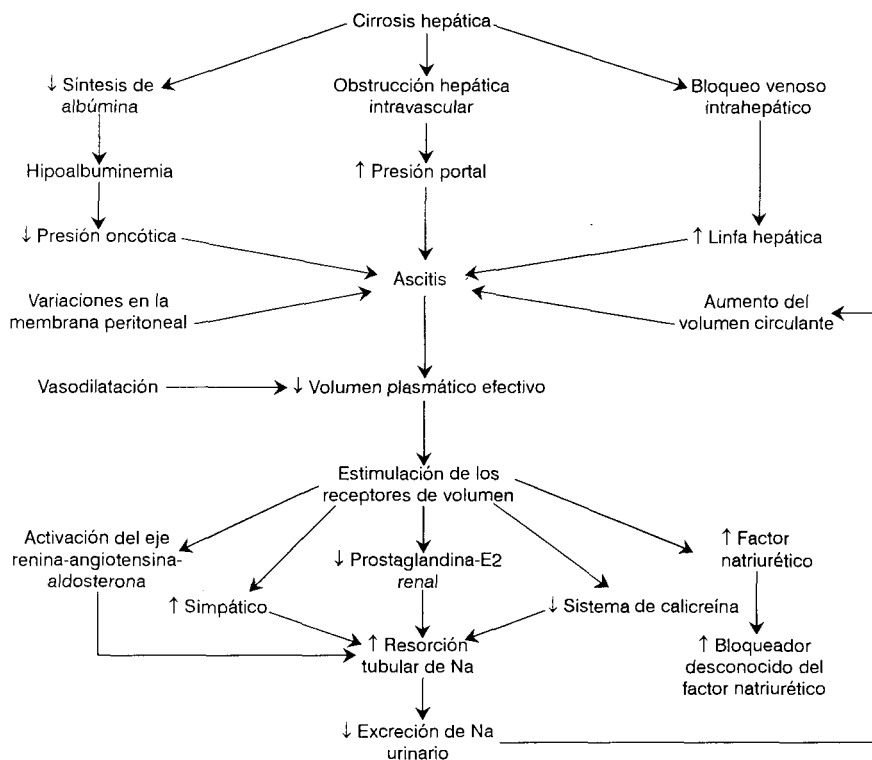


Fig. 101-1. Fisiopatología de la ascitis.

La cuenta celular del líquido de ascitis infectado tiene predominio de neutrófilos y los valores totales son > 250/mm³

En la actualidad ya no se utilizan los términos exudado y trasudado, y se han reemplazado por ascitis con gradiente de albúmina bajo y gradiente alto, respectivamente

La complicación más grave de la ascitis es la peritonitis bacteriana espontánea

sia), y c) aun cuando la causa de ascitis sea obvia deberá hospitalizarse al paciente que la presenta por primera vez.

Las características del líquido de ascitis no complicado son color amarillo pajizo y sólo en ocasiones rojizo, y que se deba a paracentesis traumática. Sin embargo, hay que considerar que 50% de las muestras de ascitis en pacientes con carcinoma hepatocelular tienen aspecto hemorrágico. En general, en 22% de las muestras relacionadas con procesos malignos el líquido de ascitis es hemorrágico. En el cuadro 101-3 se muestran las pruebas que se realizan en el líquido de ascitis.

La cuenta celular es una prueba simple que proporciona información acerca de la presencia de infección bacteriana. Se considera que hay infección cuando la cuenta celular en una muestra tiene predominio de neutrófilos y los valores totales son >250/mm³. En la tuberculosis y en la carcinomatosis peritoneal se observa elevación de la cuenta total de leucocitos, pero hay predominio de linfocitos.

En la actualidad ya no se utiliza la concentración total de proteínas, que permitía clasificar la ascitis en exudado (más de 2 g/100 ml) o trasudado (menos de 2 g/100 ml). Sin embargo, se ha demostrado que sólo hay 56% de exactitud en la detección de exudado. Por lo anterior, el parámetro que se utiliza es el gradiente de albúmina entre suero y ascitis, el cual permite diferenciar entre ascitis secundaria a hipertensión portal y ascitis secundaria a trastorno peritoneal primario. Se calcula restando la concentración de albúmina del líquido de ascitis a la concentración de albúmina sérica obtenida el mismo día. Si el gradiente de albúmina entre suero y ascitis es mayor de 1.1 g/100 ml hay hipertensión portal, pero los pacientes con gradiente menor de 1.1 g/100 ml no la padecen. La exactitud de tal determinación es de 97%. Se ha propuesto entonces que los términos gradiente de albúmina alto y gradiente bajo reemplacen a los de trasudado y exudado, respectivamente. La cirrosis es la causa más común de un gradiente de albúmina alto y la carcinomatosis peritoneal lo es de un gradiente de albúmina bajo.

La concentración total de proteínas es útil para determinar si el paciente tiene riesgo elevado de presentar peritonitis bacteriana espontánea, ya que una cuenta de proteínas total menor de 1.0 g/100 ml aumenta el riesgo, y ello ayuda a diferenciar una peritonitis espontánea de una peritonitis bacteriana secundaria (caracterizada por infección polimicrobiana con cuenta total de proteínas ≥1.0 g/100 ml, concentración de deshidrogenasa láctica en líquido de ascitis que excede el límite superior normal del suero, y nivel de glucosa <50 mg/100 ml).

Los métodos convencionales de cultivo detectan crecimiento bacteriano hasta en 50% de los casos cuando hay ascitis neutrocítica; la inoculación en frascos de hemocultivo detecta crecimiento entre 91 y 93 por ciento.

La concentración de amilasa en líquido de ascitis ayuda a descubrir ascitis pancreática y perforación intestinal.

La tinción de Gram en líquido de ascitis sirve para identificar perforación intestinal, pero sólo en 10% de los casos es sensible para descubrir bacterias en la peritonitis bacteriana espontánea.

COMPLICACIONES

Debido a aspectos mecánicos, la ascitis favorece el desarrollo de hernias abdominales así como la alteración de la función respiratoria. En 5 a 10% de los pacientes se asocia a derrames pleurales, más a menudo del lado derecho. La complicación más grave de la ascitis es la aparición de peritonitis bacteriana espontánea. La infección del líquido de

Cuadro 101-3. Estudios en líquido de ascitis

Pruebas sistemáticas	Pruebas opcionales	Pruebas poco comunes
Cuenta celular con diferencial	Determinación de glucosa	Citología, cultivo y
Cuantificación de albúmina	Deshidrogenasa láctica	búsqueda de BAAR
Cultivo bacteriológico	Amilasa	Lactato
	Tinción de Gram	Colesterol y triglicéridos

ascitis puede clasificarse en cinco categorías según el resultado del cultivo, la cuenta de polimorfonucleares y la presencia o ausencia de una infección que deba resolverse quirúrgicamente (cuadro 101-4).

El diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea se realiza si el cultivo del líquido de ascitis es positivo (por lo general infección monomicrobiana) y la cuenta absoluta de polimorfonucleares es >250 células/mm³.

Casi 50% de los episodios de peritonitis bacteriana espontánea se diagnostican al ingreso al hospital y el resto se desarrollan durante la hospitalización. Esta complicación ocurre sobre todo en 12 a 15% de los pacientes cirróticos con ascitis. El microorganismo más común es *Escherichia coli* (cerca de 50% de los casos). La mortalidad de la peritonitis bacteriana espontánea era de 90%, pero ha disminuido aunque sigue siendo alta (en promedio 55 %). La peritonitis bacteriana espontánea puede manifestarse en forma sutil, por lo que debe sospecharse en todo paciente con cirrosis y ascitis descompensada (ictericia, encefalopatía), y realizar paracentesis diagnóstica para iniciar el tratamiento lo más pronto posible. Se considera que el tratamiento inicial debe ser con un antibiótico de amplio espectro en tanto no se cuente con el resultado del cultivo; en la actualidad, el antibiótico de primera elección es la cefotaxima, ya que cubre a 98% de la flora aislada en esta infección. Otra opción es la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico. El tratamiento debe durar entre 10 y 14 días.

En casos de peritonitis secundaria se requiere administrar tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro y valorar la intervención quirúrgica. Un esquema opcional de antibióticos consiste en una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima) combinada con metronidazol.

La peritonitis bacteriana espontánea es altamente recurrente (hasta 70% el primer año). La mortalidad en la peritonitis secundaria puede ser de 100% si no hay tratamiento quirúrgico.

El microorganismo más común en la peritonitis bacteriana espontánea es *Escherichia coli*, en 50% de los casos; la mortalidad por esta complicación sigue siendo alta

TRATAMIENTO

Las indicaciones para hospitalizar a un paciente con ascitis son:

- Empeoramiento de la ascitis a tensión.
- Sospecha de peritonitis.
- Incremento de la ascitis a pesar de tratamiento médico.
- Ascitis de reciente presentación en un paciente con historia de incumplimiento del tratamiento indicado.
- Colocación de derivaciones.
- Ascitis con encefalopatía o falla hepática.
- Ascitis con deterioro de la función renal.
- Ascitis con sangrado gastrointestinal.

Las indicaciones para hospitalización consisten en empeoramiento de la ascitis a tensión; sospecha de peritonitis; incremento de la ascitis a pesar de tratamiento médico; ascitis de reciente presentación en un paciente con historia de incumplimiento del tratamiento indicado; colocación de derivaciones; ascitis con encefalopatía o falla hepática; ascitis con deterioro en la función renal; ascitis con sangrado gastrointestinal

El tratamiento adecuado requiere diagnóstico etiológico de la ascitis. Los pacientes con gradiente de albúmina entre suero y ascitis bajo no suelen responder a la restricción de sal y el manejo con diuréticos, en tanto que los pacientes con gradiente elevado por lo general sí responden.

La forma más común de ascitis con gradiente de albúmina bajo es la carcinomatosis peritoneal, y el tratamiento más adecuado es la paracentesis terapéutica.

En casos de tuberculosis peritoneal el tratamiento es con antifúngicos y sólo se deberá utilizar diuréticos si se asocia a hipertensión portal con cirrosis. La ascitis pan-

Cuadro 101-4. Clasificación de la ascitis infectada

<i>Infección espontánea del líquido de ascitis</i>	<i>Peritonitis bacteriana secundaria</i>
1. Peritonitis bacteriana espontánea	1. Peritonitis intestinal
2. Bacteriascitis no neutrofílica microbiana	2. Bacteriascitis polimicrobiana
3. Ascitis neutrofílica con cultivo negativo	

creática puede requerir manejo conservador (resolución espontánea) o tratamiento endoscópico quirúrgico.

En pacientes con cirrosis se recomienda reposo y dieta baja en sodio durante las primeras 48 horas. Es necesario vigilar la presión arterial, el peso, la diuresis basal y estar alerta ante la presencia de datos de encefalopatía. Se requiere vigilancia con estudios de laboratorio, como proteínas, albúmina, nitrógeno de la urea, depuración de creatinina, electrolitos séricos (sodio y potasio), además de los ya mencionados en el apartado de diagnóstico.

Las medidas terapéuticas en ausencia de complicaciones son:

1. *Reposo en cama.* La posición de pie se relaciona con activación del sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático, por lo que hay disminución de la filtración glomerular y aumento de la resorción de sodio.
2. *Restricción de sodio.* Se recomienda una dieta con 2 g de sodio (88 mmol), que representa una restricción moderada; una dieta más rígida es poco tolerada por el paciente ambulatorio.
3. *Restricción de líquidos sólo en pacientes con hiponatremia menor de 130 meq/L.* La hiponatremia no significa falta de sodio, sino exceso de agua. Se trata de una hiponatremia de origen dilucional. Si hay hiponatremia conviene restringir el aporte de líquidos (800-1 000 ml/día). En ocasiones la hiponatremia es secundaria al uso de diuréticos y mejora con la suspensión. En 20% de los pacientes la sola restricción de sodio sería suficiente para eliminar la ascitis. Sin embargo, no se justifica el intento porque no se sabe *a priori* quiénes responderán y por que la respuesta es muy lenta.
4. *Diuréticos.* Se utilizan espironolactona y furosemida, y suele considerarse la presencia o ausencia de edema y el índice de sodio/potasio en la orina.

Sin edema. Usar sólo espironolactona. La dosis inicial recomendada es de 50 a 100 mg/día, y los ajustes en la dosis deben hacerse cada dos a tres semanas para minimizar las alteraciones electrolíticas. Si se desea una respuesta más rápida en pacientes con poca respuesta a los diuréticos ahorradores de potasio puede agregarse un diurético de asa tipo furosemida con dosis inicial de 20 a 40 mg/día. La dosis puede aumentarse en forma progresiva y es necesario vigilar estrechamente la presencia de hipotensión y alteraciones de la función renal y hepática. La combinación de espironolactona y furosemida es el régimen más eficaz para minimizar el tiempo de hospitalización y reducir el número de problemas con el equilibrio del potasio. Se recomienda una dosis inicial de 100 mg de espironolactona y 40 mg de furosemida una vez al día, de preferencia por la mañana. Un paciente con ascitis y sin edema no debe perder más de 750 g de peso al día. *Si hay edema,* la diuresis puede ser de un litro al día.

Los pacientes que no responden al tratamiento diurético o no toleran estos agentes, por presentar hiperazoemia, encefalopatía hepática o alteraciones electrolíticas, deben considerarse portadores de ascitis resistente. Las opciones para estos pacientes incluyen paracentesis de grandes volúmenes, ultrafiltración con reinfusión de ascitis, derivaciones peritoneo venosas, corto circuito portosistémico transyugular intrahepático o trasplante de hígado.

Algunos estudios indican que la evacuación de 4 a 6 L con restitución de albúmina intravenosa (40 g) resulta eficaz para eliminar ascitis hasta en 96% de los casos, con complicaciones (encefalopatía, insuficiencia o alteración electrolítica) sólo en 16% de los pacientes; un factor importante que se debe considerar es la posibilidad de disminuir significativamente la estancia hospitalaria, en promedio a 10 días.

La reposición plasmática en caso de paracentesis de grandes volúmenes se puede realizar con albúmina, dextrán-70, Haemacell y en ocasiones solución salina normal.

Se requieren más estudios a fin de recomendar la paracentesis terapéutica con reinfusión de líquido de ascitis para el tratamiento de la ascitis.

Se ha demostrado que las derivaciones peritoneo venosas mejoran la ascitis a tensión con rapidez y acortan la estancia hospitalaria. Las complicaciones durante la etapa posoperatoria son sepsis, peritonitis, coagulación intravascular diseminada y hemorragia por varices; en 30 a 40% de los casos ocurre disfunción valvular.

El corto circuito portosistémico transyugular intrahepático puede ser una alternativa para mejorar la ascitis refractaria, pero se necesitan estudios controlados más extensos antes de emitir recomendaciones formales.

En ausencia de complicaciones el tratamiento consiste en reposo en cama; restricción de sodio; restricción de líquidos; diuréticos, principalmente espironolactona y furosemida

En casos de ascitis resistente al manejo médico inicial se sugiere llevar a cabo paracentesis de grandes volúmenes; ultrafiltración con reinfusión de ascitis; derivaciones peritoneo venosas; corto circuito portosistémico transyugular intrahepático; trasplante de hígado

Los pacientes con cirrosis y ascitis a tensión tienen una expectativa de sobrevida a un año de 50 %, por lo que la opción de trasplante de hígado ofrece una mejor oportunidad, ya que la expectativa posterior al trasplante es de 70% por tres a cinco años, además que mejora significativamente la calidad de vida.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Alaniz C. Management of cirrhotic ascites. *Clin Pharm* 1989;8:645.
- Arroyo V, Gines P, Planas R. Treatment of ascites in cirrhosis. Diuretics, peritoneovenous shunt, and large-volume paracentesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:237-56.
- Campollo O, Valencia-Salinas JJ, Berumen-Arellano M, y col. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara. *Salud Pública Mex* 1997;39:195-200.
- Dudley FJ. Pathophysiology of ascites formation. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:215-35.
- García-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:257-75.
- Hoefs JC. Diagnostic paracentesis. A potential clinical tool. *Gastroenterology* 1990;98(1):230.
- Lipsky MS, Sternbach MR. Evaluation and initial management of patients with ascites. *Am Fam Phy* 1996;44:1327-33.
- Peña JC. Mecanismos renales y extrarrenales en la retención de sodio y agua en la cirrosis con ascitis. *Rev Invest Clin* 1995;47:63-79.
- Runyon BA. Current Concepts. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994;330:337-42.
- Wong F, Tobe S, Legault L, y col. Refractory ascites in cirrhosis: Roles of volume, expansion and plasma atrial natriuretic factor level elevation. *Hepatology* 1993;18:514.

102 ■ Hemorragia de tubo digestivo alto

Raymundo F. Rodríguez Badillo

INTRODUCCIÓN

A pesar del desarrollo de nuevas modalidades en el diagnóstico y en el tratamiento, la mortalidad por hemorragia del tubo digestivo alto no ha cambiado significativamente en los últimos cuatro años; esto puede deberse a las enfermedades asociadas y a que los pacientes son ahora de mayor edad y cursan con mayor frecuencia con padecimientos crónicos degenerativos, lo cual los predispone a este tipo de eventos.

Esta hemorragia ocurre en dos situaciones. Primero están los pacientes que inicialmente presentan hemorragia gastrointestinal, como rotura de varices esofágicas, enfermedad acidopéptica y gastritis erosiva, la que contrasta con la hemorragia que ocurre en enfermos graves, a menudo con padecimientos multisistémicos como insuficiencia respiratoria, choque séptico o choque hipovolémico, y en quienes se han comprobado úlceras de estrés (úlceras de Cushing) cuya connotación fisiopatogénica ha cambiado radicalmente en los últimos años.

ETIOLOGÍA

En términos generales, 80% de las causas están constituidas por varices esofágicas, úlcera péptica o gastritis (con frecuencia medicamentosa o alcohólica). El porcentaje restante (20%) incluye desgarros de la unión gastroesofágica (síndrome de Mallory-Weiss), esofagitis, carcinomas, y leiomiomas gástricos. En la etiología también deben considerarse las hemorragias del posoperatorio y las condicionadas por trastornos de la

En 10 a 15% de los casos es imposible identificar el sitio o la causa del sangrado la mortalidad varía entre 8 y 10%, pero puede incrementarse hasta 90% cuando hay hemorragia masiva, choque o enfermedades concomitantes

coagulación. Por último, en 10 a 15% de los casos es imposible identificar el sitio o la causa del sangrado.

La mortalidad varía entre 8 y 10%, pero puede incrementarse hasta 90% cuando hay hemorragia masiva, choque o enfermedades concomitantes.

HISTORIA CLÍNICA

La principal consideración cuando un paciente se presenta a los servicios de urgencia con datos de hemorragia de tubo digestivo alto es corregir la estabilización hemodinámica, la cual debe vigilarse clínicamente. La historia debe dirigirse a buscar antecedentes de hemorragia. El dolor de tipo ardoroso puede sugerir enfermedad acidopéptica; el antecedente de arqueo o vómito intenso incrementa la posibilidad de síndrome de Mallory-Weiss (desgarro gástrico o gastroesofágico), el cual se presenta con mayor frecuencia en pacientes alcohólicos. La disfagia, la anorexia y la pérdida de peso indican la presencia de carcinoma. Debe investigarse si ha habido ingestión de alcohol, así como el antecedente de diátesis hemorrágica. Por último, cuando se evalúa a pacientes con hemorragia gastrointestinal siempre debe realizarse un interrogatorio metódico acerca del consumo de medicamentos (sobre todo antiinflamatorios no esteroideos). Los antecedentes más frecuentes son el uso de salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, así como de alcohol. También debe tomarse en cuenta la ingestión de anticoagulantes.

Un importante aspecto del examen físico es el cálculo de la pérdida sanguínea y la reacción fisiológica del paciente. La cantidad de sangre perdida y la velocidad de la hemorragia determinan siempre la urgencia del diagnóstico y del tratamiento; la medición de la presión arterial en posición supina con respuesta ortostática puede ser más adecuada que cualquier medición de laboratorio.

Un descenso de la presión sistólica de 10 mmHg o un incremento de 20 latidos/mln sugiere pérdida mínima de 1 000 ml de sangre en el individuo promedio y tal vez menos en el paciente geriátrico. La hemorragia grave (más de 1 500 ml) se aproxima a una pérdida de 20 a 25% del volumen sanguíneo. En esta circunstancia, la presión sistólica con frecuencia es menor de 100 mmHg con una frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos/mln. La caída de la presión arterial diastólica mayor de 10 mmHg con un cambio de la frecuencia cardíaca mayor de 20 latidos/mln indica también hemorragia grave. Para establecer el grado de hipovolemia por hemorragia así como su manejo se puede tomar como referencia la clasificación del American College of Surgeons.

Deberá evaluarse a los pacientes para detectar las causas de la hemorragia, como hepatomegalia y esplenomegalia, estigmas de enfermedad hepática crónica (eritema palmar, ascitis, telangiectasias, ictericia, hipertrofia parotídea) o cambios mucocutáneos de enfermedad relacionada con hemorragia gastrointestinal (telangiectasia hereditaria y hemorrágica, síndrome de Ehlers-Danlos y de Peutz-Jeghers). El aumento de la peristalsis intestinal sugiere que la hemorragia se origina antes del ángulo de Treitz, debido a que la sangre en el intestino acelera el tránsito.

También es importante determinar el antecedente previo de sangrado del tubo digestivo alto, así como de los tratamientos médicoquirúrgicos establecidos (piloroplastia, vagotomía, gastrostomía, perforación de úlcera gástrica o duodenal, esclerosis de varices esofágicas, etc.).

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Después de una historia clínica completa deben solicitarse exámenes de laboratorio y gabinete complementarios para determinar la magnitud de la hemorragia y las posibles causas, y de acuerdo con esto determinar la conducta terapéutica definitiva.

Los estudios de laboratorio iniciales deben incluir hemoglobina y hematócrito, aunque no indican la magnitud de la pérdida sanguínea, pues algunos pacientes pueden encontrarse en estado de choque después de perder una tercera parte del volumen sanguíneo, y aun así el hematócrito permanece normal. En estas circunstancias, el examen más sensible para establecer el grado de hipoperfusión tisular (histica) condi-

Uno de los más importantes aspectos del examen físico es el cálculo de la pérdida sanguínea y la reacción fisiológica del paciente; la cantidad de sangre perdida y la velocidad de la hemorragia determinan siempre la urgencia del diagnóstico y del tratamiento

Una caída de la presión arterial diastólica mayor de 10 mmHg con cambio en la frecuencia cardíaca > 20 latidos/mln indica hemorragia grave

cionada por pérdida sanguínea, independientemente de los signos vitales, es el análisis de gases sanguíneos. Si hay compromiso cardiorrespiratorio se manifestará sobre todo como acidosis metabólica de grado diverso, independientemente del valor de los signos vitales, así como de las pérdidas sanguíneas estimadas. Por ello la gasometría es un estudio indispensable en todo paciente con antecedente de sangrado.

Después de seis a ocho horas de haberse mejorado el cuadro o después de la reposición intensa de volumen, el hematócrito será un indicador del estado hemodinámico del paciente. En caso de hemorragia menos aguda (mayor de 12 a 18 horas de evolución) el individuo tendrá un hematócrito bajo al ingreso, lo que permite calcular la pérdida sanguínea.

La colocación de una sonda nasogástrica ayuda a establecer el origen (alto o bajo), la actividad y la magnitud de la hemorragia, así como a preparar al paciente para realizar estudio endoscópico. Debe considerarse que el lavado gástrico es negativo hasta en 15% de los pacientes, lo que no necesariamente descarta la presencia de sangrado. En forma complementaria debe realizarse examen general de orina, amilasa y determinación de electrolitos, así como pruebas de función hepática y de coagulación. El tiempo de protrombina y el parcial de tromboplastina, igual que el nivel de fibrinógeno y la cuenta de plaquetas, constituyen un adecuado escrutinio de coagulación. Otro parámetro sensible aunque poco específico es la medición del nitrógeno de la urea sanguínea (BUN, *blood urea nitrogen*); su elevación sin incremento correspondiente de la creatinina por lo regular ocurre en pacientes con hemorragia del tubo digestivo alto y función renal conservada. Esto se debe a hipovolemia transitoria, digestión intraluminal de proteínas sanguíneas y absorción de péptidos, triptidos y aminoácidos. Por ello, mediante la medición del BUN se puede discriminar entre sangrado del tubo digestivo alto y del bajo, así como conocer la gravedad de la hemorragia. También se ha comprobado elevación térmica junto con elevación de los niveles de BUN como datos de actividad hemorrágica.

La serie esofagogastroduodenal determina exclusivamente la presencia de lesiones, pero no tiene la capacidad de definir si la lesión es sangrante. Por otra parte, el electrocardiograma está indicado en ancianos, ya que puede ocurrir infarto del miocardio silencioso en aquellos con hemorragia grave.

Mediante endoscopia suele identificarse precisamente el sitio de la hemorragia en 80 a 95% de los casos y además se puede establecer el tratamiento al instante, si así se requiere. La posibilidad de llegar a un diagnóstico definitivo depende también del momento en que se realice el estudio. Si se lleva a cabo después de 48 h, sólo se podrá encontrar la lesión en 40% de los pacientes. En ocasiones puede requerirse arteriografía o gammagrafía con eritrocitos marcados.

La colocación de una sonda nasogástrica ayuda a establecer el origen (alto o bajo), la actividad y la magnitud de la hemorragia, así como a preparar al paciente para realizar estudio endoscópico

Mediante endoscopia se puede identificar precisamente el sitio de la hemorragia y además establecer tratamiento al instante; la posibilidad de llegar a un diagnóstico definitivo depende también del momento en que se realice el estudio

TRATAMIENTO

Después de instituidas las medidas para mejoría hemodinámica ("estabilización") inicial se intenta controlar la hemorragia. En 80% de los casos cede por sí sola con las maniobras de apoyo. Las posibilidades de recidiva son mayores en las primeras 48 horas siguientes al episodio inicial.

El tratamiento médico de la hemorragia no ocasionada por rotura de varices esofágicas está dirigido inicialmente a la neutralización del ácido gástrico con antiácidos e inhibidores H_2 de la histamina (ranitidina) o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) por vía intravenosa inicialmente y luego por vía oral; la utilidad actual de la cimetidina no ha sido sustentada. Los antiácidos (gel de aluminio y magnesio) disminuyen el pH gástrico porque amortiguan directamente los iones de hidrógeno; la dosis es de 30 a 60 ml cada una o dos horas. No se ha demostrado que la administración de bloqueadores H_2 en la fase aguda del trastorno sea de utilidad para controlar el pH. La mayor parte de los estudios incluye sólo la cimetidina, aunque la ranitidina tampoco ha resultado eficaz. En un estudio multicéntrico se comparó el efecto de la cimetidina, los antiácidos, o ambos, así como del placebo en el sangrado del tubo digestivo alto. Ningún régimen activo de fármacos fue superior al placebo; sin embargo, la recaída se previno con una combinación de antiácidos y ranitidina. En el caso de la ranitidina se utilizan cargas rápidas intravenosas de 50 mg c/8 h o una solución de 300 mg para 24

Si ocurre hemorragia masiva (pérdidas mayores de 4 a 6 U de sangre en 24 h, incapacidad para mantener la presión arterial o el hematócrito, presencia de pérdidas sanguíneas a pesar de la terapéutica y hemorragia recurrente) debe consultarse de manera urgente al cirujano

Los datos endoscópicos pueden ser útiles para predecir reaparición de la hemorragia; si surge un "vaso visible" en una úlcera péptica, se relaciona con alta incidencia de recidiva

En las hemorragias secundarias a rotura de varices esofágicas es primordial llevar a cabo la hemostasis lo más pronto posible, debido a que este tipo de sangrado es la principal causa de morbilidad en el paciente que sufre cirrosis hepática

horas. Si el paciente tiene alteraciones de la coagulación se requiere administrar plasma fresco o vitamina K.

Mediante las medidas descritas, 85% de los pacientes se estabiliza y deja de sangrar. Si ocurre hemorragia masiva (que incluya pérdidas mayores de 4 a 6 U de sangre en 24 h, incapacidad al menos de 30% para mantener la presión arterial o el hematócrito, pérdidas sanguíneas a pesar de la terapéutica y hemorragia recurrente) debe consultarse de manera urgente al cirujano. La endoscopia es el método más específico y sensible para establecer el diagnóstico etiológico.

Sin embargo, hay algunos datos en la literatura médica que sugieren que la endoscopia no debe ser un procedimiento sistemático en la hemorragia que cesa con el tratamiento inicial. Al comparar recidiva de la hemorragia, requerimientos de transfusión sanguínea repetitiva, duración de la estancia hospitalaria y mortalidad en un estudio al azar controlado de 206 pacientes con hemorragia gastrointestinal, Peterson y colaboradores no encontraron diferencia entre los sujetos sometidos a endoscopia de urgencia y quienes no se sometieron a ésta. Luego de 20 meses de seguimiento se descubrió que no había diferencias entre los dos grupos en cuanto a admisiones hospitalarias, incidencia de hemorragia digestiva, frecuencia de cirugía gastrointestinal o número de muertes.

Según lo anterior, la endoscopia inmediata no es recomendable en todos los pacientes con hemorragia de tubo digestivo alto; sin embargo, pueden delinearse muchos criterios de endoscopia de urgencia. Los individuos con hemorragia masiva que ocasiona estado de choque o hipotensión son idóneos para intervención quirúrgica, y por tanto la causa requiere diagnóstico preciso. Las personas con hemorragia recurrente o continua son candidatos para endoscopia. En cerca de 10% de los sujetos con hemorragia ésta no desaparece con las medidas descritas.

Los datos endoscópicos también pueden ser útiles para predecir reaparición de la hemorragia. Si surge un "vaso visible" en una úlcera péptica se relaciona con alta incidencia de recidiva; esto sugiere que muchos de estos enfermos deben someterse a procedimiento quirúrgico.

La angiografía selectiva suele utilizarse para localizar y definir diversos procesos patológicos no diagnosticados mediante endoscopia. Para que la angiografía sea útil, la hemorragia debe ser al menos de 0.5 ml/min. Está contraindicado el examen con bario previo a la angiografía porque este elemento puede enmascarar los datos relacionados. Este estudio puede llevarse a cabo no sólo con propósitos diagnósticos, sino también con fines terapéuticos. Los medicamentos vasoconstrictores pueden administrarse por vía intraarterial al momento de la angiografía; también es útil la embolia selectiva de los vasos sangrantes con coágulos autólogos o gelfoam.

Los pacientes con hemorragia pequeña o intermitente con frecuencia tienen un angiograma negativo. Una nueva técnica para detectar hemorragia en estas circunstancias es la administración de sulfato de tecnecio intravenoso o la aplicación de un transductor intravascular, como eritrocitos marcados con ^{99m}Te . El sulfato de tecnecio es depurado rápidamente del espacio vascular (vida media, 3 mln) y ayuda a detectar los sitios de hemorragia con pérdidas sanguíneas de 0.05 ml/mln. El paciente puede ser vigilado hasta 24 horas después de una sola inyección de eritrocitos marcados.

En las hemorragias secundarias a rotura de varices esofágicas es primordial llevar a cabo la hemostasis lo más pronto posible, debido a que este tipo de sangrado es la principal causa de morbilidad en el paciente que sufre cirrosis hepática. Siempre deberá colocarse una línea venosa para la administración de volumen en forma de soluciones cristaloides o coloides, y para hemotransfusión. Si las condiciones del paciente no lo permiten y es evidente el sangrado profuso se recomienda instalar una sonda con balones (de Sengstaken-Blakemore, esofágico y gástrico), procurando no insuflarlos más allá de sus límites para evitar problemas secundarios a la compresión (erosión, ulceración e inclusive perforación de la pared esofágica o gástrica). Cuando sea posible se realizará endoscopia para llevar a cabo el procedimiento diagnóstico así como la terapéutica mediante la aplicación de material esclerosante en las varices esofágicas. Se han utilizado nuevos tratamientos, como la infusión intravenosa de desmopresina y actualmente de octreótido (análogo de la hormona del crecimiento), lo cual ha demostrado resultados satisfactorios como terapéutica de urgencia en estudios multicéntricos.

ULCERAS GÁSTRICAS AGUDAS

Úlceras por estrés

Estas lesiones se manifiestan en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos. Lucas y colaboradores llevaron a cabo un examen endoscópico en 42 pacientes con traumatismos dentro de las primeras 72 horas de la lesión y observaron múltiples úlceras gástricas en cada paciente. El fondo fue la región del estómago inicialmente afectada. Los autores mostraron que la resolución de las lesiones fue variable. Algunos pacientes tuvieron rápida resolución (en días), en tanto que en otros con enfermedad continua o prolongada hubo persistencia de las lesiones.

Aunque la mayoría de los pacientes con estrés o lesiones graves pueden desarrollar úlceras gástricas o por estrés, sólo 15 a 20% presentan hemorragia de vías digestivas superiores, y se ha estimado que sólo 5% sangrará en forma masiva.

Sin embargo, el concepto de las úlceras por estrés secundarias a hipersecreción gástrica en pacientes graves ha cambiado radicalmente. En individuos con choque séptico en particular se ha demostrado que las lesiones ulcerosas no son propias del estómago, sino que pueden presentarse en todo el tracto digestivo como resultado de la hipoperfusión hística a la que se encuentran sometidas estas personas. De igual manera se ha demostrado que el sangrado digestivo puede aparecer como consecuencia de hipoperfusión hística o bien ser resultado de lo que se ha considerado ahora como daño por reperusión hística. Por lo anterior, en las unidades de cuidados intensivos actuales no se justifica el uso sistemático "profiláctico" de bloqueadores H_2 (ranitidina).

Profilaxis

La terapéutica de las úlceras por estrés está dirigida inicialmente a las condiciones que favorecen su desarrollo. La prioridad es la corrección de la hipotensión, el choque o la acidosis. El tratamiento profiláctico se ha enfocado al uso de antiácidos, ranitidina, sucralfato y dietas alcalinas. Aunque hay estudios con resultados de mejoría del grado de acidosis gástrica y por lo tanto de reducción del índice de morbilidad por úlceras gástricas, paradójicamente se ha incrementado la morbimortalidad por neumonías nosocomiales, sobre todo en pacientes con apoyo ventilatorio. Esto se debe en general a que la alcalinización del pH gástrico (la ranitidina es el bloqueador H_2 más utilizado) favorece la sobrecolonización bacteriana, y en consecuencia el incremento de las neumonías nosocomiales. Después se utilizaron los protectores de mucosa gástrica, específicamente el sucralfato, el cual en estudios comparativos con antiácidos disminuyó la incidencia de neumonías hospitalarias y de hemorragia digestiva; sin embargo, recientemente se ha establecido un alto incremento de los niveles de aluminio a las 24 a 48 horas posteriores a su ingestión.

La terapéutica de las úlceras por estrés está dirigida inicialmente a las condiciones que favorecen su desarrollo

INDICACIONES PARA CIRUGÍA DE URGENCIA

Se requiere intervención quirúrgica urgente en los siguientes casos:

1. Cuando el paciente ha recibido seis o más unidades de sangre y continúa con hipotensión o choque, o éstos recurren con rapidez.
2. Si no es posible conservar una presión arterial y un hematócrito aceptables con un máximo de dos unidades de concentrados globulares cada ocho horas.
3. Cuando la hemorragia se detiene inicialmente pero hay recidiva a pesar de tratamiento médico adecuado.
4. Cuando la hemorragia es moderada pero persiste más de dos a tres días.
5. Si el paciente es mayor de 60 años de edad. La mortalidad por hemorragia a pesar de las medidas conservadoras es mayor en quienes sobrepasan los 60 años de edad y en quienes presentan estado de choque o hemorragia recidivante.

La mortalidad promedio en operaciones de urgencia por úlcera gástrica sangrante (15%) es mayor que en la úlcera duodenal (5 a 10 por ciento).

Se requiere intervención quirúrgica urgente cuando el paciente ha recibido seis o más unidades de sangre y continúa con hipotensión o choque, o éstos recurren con rapidez; si no es posible conservar una presión arterial y un hematócrito aceptables con un máximo de dos unidades de concentrados globulares cada ocho horas; cuando la hemorragia se detiene inicialmente pero hay recidiva a pesar de tratamiento médico adecuado; cuando la hemorragia es moderada pero persiste más de dos a tres días; si el paciente es mayor de 60 años de edad

Las úlceras mayores de 4 cm tienen 75% de probabilidad de malignidad, y por tanto deben ser tratadas en forma radical.

El control arterial selectivo tiene éxito en más de 84% de los casos. Rara vez se requiere cirugía en desgarros de Mallory-Weiss. La gastritis inducida por medicamentos o alcohol responde a vagotomía y piloroplastia en algunas circunstancias. Las úlceras por estrés tienen mayor dificultad de control y pueden requerir gastrectomía subtotal o total con vagotomía. El promedio de mortalidad de los pacientes en riesgo se mantiene en 30% a pesar de terapéutica médica y quirúrgica.

Láser

El tratamiento no quirúrgico para la hemorragia del tubo digestivo alto secundaria a enfermedad acidopéptica es con láser. Se ha informado hemostasis inicial en 80 a 95% de los pacientes. Sin embargo, hacen falta estudios controlados. Rutgeers y colaboradores estudiaron 129 pacientes y concluyeron que el tratamiento con láser fue significativamente mejor que el conservador para detener la hemorragia, pero la mortalidad no se modificó.

PRONOSTICO

Una mortalidad de 14% indica gravedad del trastorno. Aunque varía mucho según la causa y la presencia de otras enfermedades sistémicas importantes

La gravedad del trastorno está indicada por una mortalidad de 14%, aunque varía mucho según la causa y la presencia de otras enfermedades sistémicas importantes. Los decesos por cirugía de urgencia para detener una hemorragia son elevadas y los mejores resultados se obtienen cuando es posible su control médico y se pospone la intervención quirúrgica hasta que el paciente se ha recuperado. La hemorragia por úlcera duodenal causa la muerte en 3% de los casos tratados, en tanto que la hemorragia por varices esofágicas puede ser hasta de 50%, porcentaje que se incrementa proporcionalmente en relación con el número de eventos de sangrado.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Abdo-Francis JM. Tratamiento de la hemorragia no variceal del tubo digestivo alto. *Rev Gastroenterol Méx* 1998;63(suppl 1):38-44.
- Bender JS, Bowman DL, Weaver DW. Bleeding gastroduodenal ulcers: improved outcome from a unified surgical approach. *Ann Surg* 1994;60:313-15.
- Cook AJ, Guyatt GH, Saleno BJ, Laine L. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterol* 1992; 102:139-148.
- Karen L. Woods ASGE Clinical Symposium Gastrointestinal Bleeding. San Francisco, Cal., 1996.
- Kratchismki B. Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1994;39:706-712.
- Rodríguez HH, Loera E, Almaraz C, y col. Úlcera péptica con hemorragia. Análisis de egresos hospitalarios. *Rev Gastroenterol Méx* 1999;64(1):06-11.
- Zimmerman J, Diguencia J, Tsuang R. Predictors of mortality in patients admitted for acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:327-331.

103 ■ Hemorragia de tubo digestivo bajo

Ruperto Martínez Mata

DEFINICIÓN

La hemorragia de tubo digestivo bajo es todo aquel sangrado que ocurre por abajo del ángulo de Treitz. El volumen y la rapidez de las pérdidas varía desde un sangrado oculto y leve hasta una hemorragia masiva.

HISTORIA NATURAL, PRONOSTICO Y FACTORES DE RIESGO

La hemorragia de tubo digestivo bajo es un problema en personas mayores de 65 años, y es concomitante con trastornos respiratorios, cardiovasculares y renales. La hemorragia grave puede causar descenso brusco del hematócrito y requerir transfusión urgente. Aun el sangrado significativo puede autolimitarse hasta en 90% de los casos. La enfermedad diverticular y la angiodisplasia, ambas enfermedades de la senectud, son las principales causas de hemorragia de tubo digestivo bajo. La hemorragia diverticular por lo regular se limita a un episodio de sangrado único que se detiene con manejo conservador en 70% de los casos. Si el sangrado cede y el paciente se encuentra estable, al ser dado de alta suele ocurrir resangrado en 25% de los casos.

A menudo, un sangrado lento se establece por horas o días hasta que una cantidad importante de sangre se acumula y produce una evacuación preocupante para el paciente y el médico. Las heces marrón o el sangrado franco (hematoquezia) indican sangrado agudo y persistente. De igual manera, la velocidad a la cual se produce el sangrado determina la presencia de signos y síntomas sin relación con la etiología o la localización del sangrado, así como la evolución.

No existen estudios sobre factores de riesgo en la hemorragia de tubo digestivo bajo; sin embargo, la American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) sugiere que los factores de riesgo en la hemorragia de tubo digestivo alto pueden ser extrapolados. Así, la edad es un factor de riesgo determinante de la evolución por hemorragia de tubo digestivo bajo. La morbilidad y la mortalidad para pacientes mayores de 60 años es 30% superior que en sujetos menores de 60 años. Las enfermedades concomitantes añaden riesgo al sangrado del paciente. La insuficiencia cardíaca congestiva y las arritmias, las enfermedades del sistema nervioso central (como encefalopatías agudas y crónicas) o los accidentes cerebrovasculares, las hepatopatías, las alteraciones pulmonares, renales o las neoplasias se relacionan con mayor mortalidad aun si no se requiere cirugía. Los pacientes hospitalizados con eventos de sangrado al estar internados tienen una tasa de mortalidad mayor de 30 por ciento.

El pronóstico depende entonces de varios factores, como cantidad, velocidad y tipo de sangrado, edad y enfermedades concomitantes.

La enfermedad diverticular y la angiodisplasia son las principales causas de hemorragia de tubo digestivo bajo; la hemorragia diverticular se limita a un episodio de sangrado único que se detiene con manejo conservador

La insuficiencia cardíaca congestiva y las arritmias, las enfermedades del sistema nervioso central, las hepatopatías, las alteraciones pulmonares, renales o las neoplasias se relacionan con mayor mortalidad

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de hemorragia de tubo digestivo depende de su patología. La enfermedad diverticular del colon tiene una prevalencia de 50% en necropsias. Se estima que 5% de los pacientes con enfermedad diverticular tienen hemorragia de tubo digestivo bajo grave, y 10 a 15% de las personas con divertículos tienen sangrado menos intenso. La tasa de recurrencia en el primer sangrado es de 25%, y en el segundo sangrado es de 50%. La presencia de divertículos aumenta con la edad. En el séptimo decenio, 50% de la población tendrá divertículos demostrables, y en el quinto decenio se demostrarán en sólo 5% de los pacientes. Alrededor de 90% de los divertículos se localizan en colon sigmoides, y sólo 15% en ciego y colon ascendente.

La angiodisplasia (ectasia vascular colónica) tiene una prevalencia hasta de 25% en ancianos, dependiendo del método de evaluación. Las angiodisplasias son lesiones comunes adquiridas relacionadas con el envejecimiento, las cuales ocurren en 33% de pacientes menores de 50 años y en 67% de sujetos mayores de 70 años de edad. Su tasa de recurrencia es de 85%. El sangrado diverticular y las angiodisplasias representan 60% de los casos de hemorragia de tubo digestivo bajo.

Según estudios realizados en México, las causas de hemorragia de tubo digestivo bajo se deben en primer lugar a los pólipos de colon; en segundo término a la enfermedad diverticular, y por último al carcinoma de colon; en este último los datos no distinguen entre hemorragia aguda y hemorragia crónica.

Las angiodisplasias son lesiones adquiridas comunes asociadas al envejecimiento; ocurren en pacientes menores de 50 años y también en mayores de 70 años de edad; su tasa de recurrencia es de 85%

FISIOPATOLOGÍA

No hay aún explicación para la formación de divertículos, y tal vez la carencia de fibra en la dieta sea la causa de un mayor tiempo de tránsito fecal, lo cual incrementa la

contracción de la musculatura colónica, la segmentación y la presión intraluminal, debilitando la pared con el paso del tiempo y forzando la producción de sacos (divertículos) en el colon. El sangrado se produce por rotura de una de las ramas de los *vasa recta* adyacentes al divertículo.

En la angiodisplasia, los episodios repetidos de distensión colónica se relacionan con aumentos transitorios de la presión y el tamaño luminal; esto aumenta la tensión de la pared y obstruye el flujo venoso submucoso, por lo que se dilatan las venas submucosas y las unidades de las arteriolas y capilares que alimentan las capas musculares del colon; así, los capilares y esfínteres precapilares pierden su competencia y forman comunicaciones arteriovenosas que sangran espontáneamente.

Otras causas de sangrado se deben al síndrome de la úlcera rectal solitaria, a varices colónicas (en rectosigmoides), colopatía portal, enterocolitis por radiación, insuficiencia vascular mesentérica, embolia arterial mesentérica, trombosis arterial mesentérica, trombosis vellosa mesentérica, isquemia mesentérica no oclusiva, colitis isquémica, divertículos de intestino delgado (como el de Meckel en adultos jóvenes y la lesión de Dieulafoy en colon e intestino delgado), vasculitis (poliarteritis nudosa, síndrome de Churg-Strauss, púrpura de Henoch-Schoenlein, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoidea, crioglobulinemia mixta esencial, y otras menos frecuentes), úlceras aisladas y difusas de intestino delgado, intususcepción, endometriosis, sangrado en corredores, pólipos, carcinoma de colon y hemorroides, o sangrado intestinal oculto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hemorragia de tubo digestivo bajo se manifiesta como hematoquezia (paso de heces rojo brillantes por el recto). Aunque sugiere sangrado proveniente de intestino delgado distal, colon, recto y ano, en teoría puede ocurrir en cualquier punto situado entre la nasofaringe y el ano. El color de la sangre en las heces depende del volumen de sangre perdido por unidad de tiempo, tiempo de tránsito, cantidad total de sangre digerida y absorbida, y degradación bacteriana ocurrida. Es normal que se pierdan hasta 2 ml de sangre al día por el tubo digestivo. Las manifestaciones dependen de la causa, pero por lo regular son por hemorragia, anemia microcítica hipocrómica si hay sangrado agudo, o anemia ferropénica si el sangrado es crónico. Puede haber hipotensión y taquicardia. La angiodisplasia, el carcinoma de colon y la diverticulosis son indoloros, aunque en esta última sí puede ocurrir dolor. La isquemia intestinal puede presentarse con dolor y diarrea. En pacientes con hipertensión portal debe sospecharse colopatía portal. El dolor abdominal y la pérdida de peso hacen pensar en linfoma intestinal, adenocarcinoma de intestino delgado o cáncer de colon. Las telangiectasias de la boca, los labios o las extremidades sugieren enfermedad de Rendu-Osler-Weber, o telangiectasia hemorrágica hereditaria. Un soplo aórtico sugiere angiodisplasia. Una aorta palpable hace sospechar aneurisma aórtico y fístula aortoentérica. El mejor indicador de hemorragia de tubo digestivo bajo consiste en descartar inicialmente la presencia de hemorragia de tubo digestivo alto. Las lesiones purpúricas pueden ser manifestación de púrpura de Henoch-Schoenlein.

INDICACIONES PARA LOS AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Si se comparan el doble contraste con bario y el estudio endoscópico la sensibilidad es de 80 a 89%, y la especificidad de 56 a 97%, respectivamente; si se compara el costo-efectividad de este estudio combinado es, mejor que el de la colonoscopia sola en sujetos mayores de 55 años, y similar a la colonoscopia en menores de 55 años de edad.

Los exámenes con bario no son útiles en la hemorragia de tubo digestivo bajo aguda, y además oscurecen la extravasación del medio de contraste en la angiografía; en el sangrado crónico son útiles para identificar lesiones y deben ir precedidos por una serie esofagogastroduodenal. Cuando se comparan el doble contraste con bario y el estudio endoscópico, como la sigmoidoscopia flexible o la colonoscopia, su sensibilidad es de 80 a 89%, y su especificidad de 56 a 97%, respectivamente. El costo-efectividad de este estudio combinado es mejor que el de la colonoscopia sola en personas mayores de 55 años; en sujetos menores de 55 años de edad, el costo-beneficio es similar al de la colonoscopia. Los estudios con radionúclidos consisten en lo siguiente: 1) agentes como el azufre coloidal marcado con ^{99m}Tc , que son depurados rápidamente del espacio vas-

cular por un órgano específico, y 2) agentes como los eritrocitos marcados con ^{99m}Tc , que circulan por un período extenso. En la hemorragia aguda son más útiles los primeros para detectar sangrados tan escasos como 0.05 a 0.1 ml/min en áreas extravasadas, pero no para descubrir sangrados de tubo digestivo alto. Los segundos son útiles en sangrados intermitentes, ya que los eritrocitos marcados circulan en el espacio intravascular y son extravasados hacia la luz intestinal en un sitio de sangrado activo, permanecen 48 h en el espacio intravascular y disminuyen su actividad con el tiempo; además, el gammagrama puede repetirse en 24 h y se requiere mayor tasa de sangrado para ser detectable en fase inicial.

La sensibilidad de los estudios mencionados es mayor de 90%, pero debe tenerse cautela, ya que es mayor a la informada para la angiografía. Esta última es el estándar de oro con sensibilidad y especificidad hasta de 100%, aunque varía en diferentes estudios. Se requiere una tasa mínima de sangrado de 0.5 ml/mln y que éste sea activo; la agudeza depende del tipo de estudio y de sangrado, así como del momento en que se lleva a cabo. Suelen requerirse catéter especial y fluoroscopia, aunque no son útiles en el sangrado crónico. Aún no se valora la angiografía por sustracción digital en la hemorragia del tubo digestivo bajo. Tampoco se ha evaluado la colonoscopia de urgencia, y además se requiere limpieza rápida y adecuada del colon para realizarla.

METODOLOGÍA DE LA TÉCNICA DIAGNOSTICA

La técnica diagnóstica comienza con historia y examen físico cuidadosos, inspección del perineo, tacto rectal y proctosigmoidoscopia. La colonoscopia debe realizarse en las primeras 48 h si es técnicamente posible; su importancia radica en que 89% de las lesiones se localizan en el colon derecho y existen en promedio 1.5 lesiones angiodisplásicas por paciente. La sensibilidad de la colonoscopia en comparación con la angiografía es de 68% global y de 81 % cuando se examina todo el colon y las lesiones se ubican en el mismo. El valor de predicción de un diagnóstico positivo por colonoscopia ha sido de 90%. La colonoscopia debe utilizarse como estudio inicial en pacientes con sangrado rectal crónico, agudo o leve. Si el sangrado es mínimo, moderado o intermitente se realiza estudio con radionúclidos; si no se detecta sitio de sangrado se efectúa colonoscopia electiva o enema de bario. Si se descubre sangrado mediante radionúclidos se llevará a cabo arteriografía de urgencia con catéter y taponamiento; si no se logra controlar el sangrado con este método estará indicada la cirugía (fig. 103-1).

Si es posible, la colonoscopia se realiza en las primeras 48 h, y es importante realizarla porque 89% de las lesiones se localizan en el colon derecho y en promedio hay 1.5 lesiones angiodisplásicas por paciente

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse principalmente entre hemorragia de tubo digestivo bajo y hemorragia de tubo digestivo alto, hemorragia transvaginal, traumatismos abdominales, endometriosis, hemorragia intracavitaria peritoneal y también hematomas abdominales.

MEDIDAS PREVENTIVAS

La hemorragia de tubo digestivo bajo no se puede prevenir; sin embargo, si la enfermedad diverticular se produce por carencia de fibra en la dieta y la angiodisplasia por elevación de la presión intraluminal, la modificación de los hábitos dietéticos y los medicamentos ablandadores de las heces podrían evitar la formación de estas lesiones, así como de las hemorroides.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

La hemorragia de tubo digestivo bajo masiva ocasiona choque hipovolémico. El tratamiento quirúrgico de la lesión implica resección intestinal de longitud variable y cambios en los hábitos de defecación.

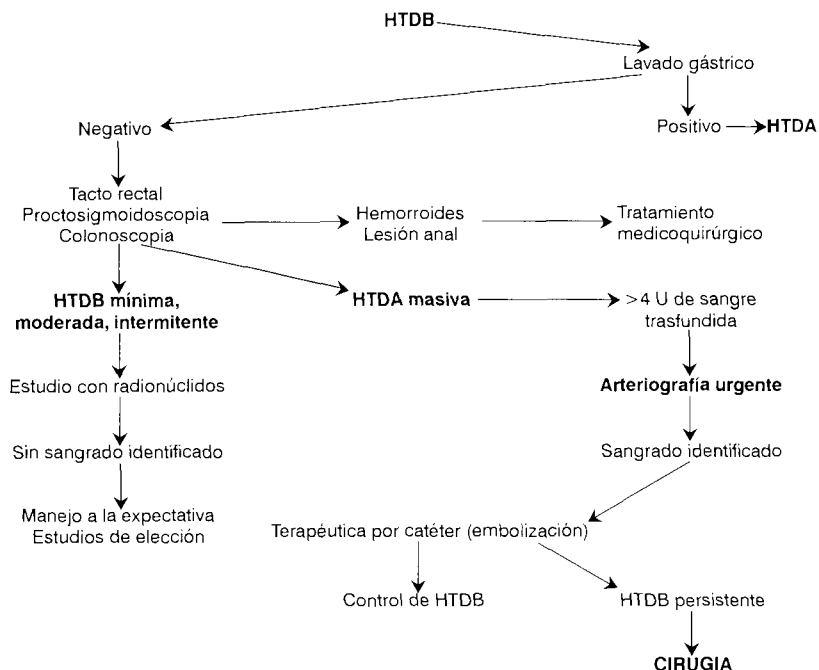


Fig. 103-1. Protocolo del manejo de la hemorragia de tubo digestivo bajo. HTDA, hemorragia de tubo digestivo alto; HTDB, hemorragia de tubo digestivo bajo.

TRATAMIENTO

Las medidas básicas del tratamiento de sostén consisten en la administración de soluciones cristaloides, uso de dos catéteres intravenosos para vigilancia de presión venosa central a fin de evitar sobrecarga de líquidos, y cantidad necesaria de paquetes globulares, cuyo objetivo es mantener el hematócrito en 30%. Debe colocarse sonda nasogástrica y realizar lavado gástrico para prevenir la aspiración. En caso de cirugía urgente se requieren cuatro paquetes globulares para ser trasfundidos. Puede realizarse radiología intervencionista para administrar vasopresina intraarterial en dosis de 0.2 a 0.4 U/mln en 12 a 24 h o embolizar el vaso sangrante, pero existe el riesgo de isquemia intestinal. Se puede realizar electrocoagulación, la cual tiene una tasa de resangrado de 20 a 50 %; el problema de la fotocoagulación con laser es su elevado costo y disponibilidad. Si se necesitara cirugía, el método de elección es la laparotomía exploradora.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cañedo AJ, Salazar MR. La colonoscopia en las lesiones hemorrágicas del colon. *Rev Gastroenterol Mex* 1990;55;(3):85-90.
- Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology* 1988;95:1569-74.
- Kim L.I, Bozysky E.M. Lower Gastrointestinal Tract. En: Geheb C. Principles and Practice of Medical Intensive Care. Philadelphia: Saunders 1998;457-64.
- Potter GD, Seiiin JH. Lower gastrointestinal bleeding. En: Gastroenterological emergencies. *Gastroenter Clin N Amer* 1988; 17(2):341-56
- Richter JM, Hedberg SE, Athanasoulis CA. Angiodysplasia. Clinical presentation and colonoscopic diagnosis. *Dig Dis Sci* 1984;29:481-5.
- Shapiro MJ. The Role of the Radiologist in the Management of Gastrointestinal Bleeding. En: Gastrointestinal Bleeding II. *Gastroenter Clin N Amer* 1994;23(1):23-77.

104 ■ Estreñimiento

Víctor Hugco Córdova Pluma

DEFINICIÓN

El estreñimiento es un síntoma, por lo que su presencia puede ser la manifestación de una enfermedad digestiva, de una afección sistémica o sólo de una preocupación subjetiva. Cuando existe con una larga historia y no es posible encontrar una causa digestiva o extradigestiva que lo explique, se asume como trastorno de la motilidad y se denomina estreñimiento crónico idiopático. Se caracteriza por el paso de heces duras con una frecuencia defecatoria disminuida, la cual se acompaña de un florido cuadro clínico dominado por dolor y distensión abdominal, incluso durante años. Si se consideran los límites de normalidad en la población mundial, se acepta su existencia cuando el número de deposiciones es inferior a tres veces por semana, cuando el peso de las heces no sobrepasa los 35 gramos en 24 horas y su contenido de agua no es superior a 40%, y si hay esfuerzo para defecar en 25% de las ocasiones.

El estreñimiento es un síntoma, por lo que su presencia puede ser la manifestación de una enfermedad digestiva, de una afección sistémica o sólo de una preocupación subjetiva

EPIDEMIOLOGÍA

No hay datos exactos debido a la dificultad de obtener objetivamente este tipo de información. Se sabe que numerosos individuos que se estudian por dispepsia son portadores del síndrome de intestino irritable, y que la mayoría de ellos padecen estreñimiento. Por ello se considera una de las principales causas de consulta en las unidades de atención médica, tanto general como especializada. El comportamiento etario es característico; en la infancia sobresalen los niños en relación con las niñas; en los jóvenes y adultos las mujeres son mayoría, con una relación de 4:1; en el grupo geriátrico la distribución es 1:1. A pesar de ello, la raza, el grupo social, la cultura gastronómica y el acondicionamiento físico marcan diferencias importantes.

FISIOPATOLOGÍA

La forma básica del aparato digestivo consiste en dos estructuras: el músculo liso visceral y la neurona. Su integración ocurre mediante sustancias capaces de actuar como hormonas o como neurotransmisores. Así, la actividad de contracción y relajación muscular, la transmisión eléctrica y la emisión de mensajes químicos en conjunto con la intensidad de la modulación neuronal convergen en una unidad conocida como sistema nervioso entérico.

Este "cerebro intestinal" es considerado como la tercera subdivisión del sistema nervioso autónomo, del cual acepta algunas estructuras integradoras, pero en realidad es independiente. Normalmente, los complejos motores migratorios originan ciclos de actividad preprandiales, transprandiales y posprandiales bien establecidos. Su presión en la luz intestinal en coordinación con los esfínteres favorece el movimiento, por lo que este último es uniforme y cíclico en todas sus porciones. Por la identidad celular y de circuitos eléctricos, el tubo digestivo entiende un lenguaje común y emite una respuesta común. Cuando este código se rompe, el movimiento en todo el aparato se torna irregular e ineficaz.

Hay fenómenos elementales que condicionan la desecación de las heces y las convierten en difíciles de expulsar. Cuando la absorción de líquido y el tránsito son normales, la falla es un movimiento ineficaz.

La actividad motora interdigestiva del colon en estas personas está alterada, lo que origina un efecto conocido como inercia colónica, en la que prácticamente no hay propulsión y las ondas registradas mediante manometría son pequeñas y de corta dura-

La actividad motora interdigestiva del colon está alterada, lo que origina un efecto conocido como inercia colónica; prácticamente no existe propulsión, y las ondas registradas mediante manometría son pequeñas y de corta duración

Las cirugías y los traumatismos de la pelvis son antecedentes importantes en el estreñimiento con tránsito intestinal normal, y al parecer el daño de las estructuras nerviosas periféricas es su origen

Krishnamurthy estableció que en el estreñimiento hay daño del plexo miéntérico, pues existen pocas neuronas con disminución de los axones y cambios en los núcleos

ción. En el efecto contrario pueden registrarse ondas grandes, abundantes pero desordenadas. En resumen, el estreñimiento crónico idiopático se divide en dos grupos: hipomotor o con inercia colónica e hipermotor pero ineficaz.

La cirugía y los traumatismos de la pelvis son antecedentes importantes en pacientes con estreñimiento y tránsito intestinal normal, y al parecer su origen es el daño a las estructuras nerviosas periféricas; esta mala estimulación requiere ayuda para superar el efecto mecánico, de ahí que los enfermos se valgan de sus dedos para empujar el contenido intestinal a través del recto o la vagina y así expulsarlo. En algunas mujeres, los partos, las cesáreas y las histerectomías les provocan rectocele, que al ser reparado quirúrgicamente las mejora pero padecen aún el fenómeno sensorial, situación que provoca insatisfacción continuada aunque mejore el vaciamiento.

Otros aspectos son la sensibilidad y el fenómeno de la distensión visceral. Las paredes del tracto están provistas de receptores que aportan información hacia el interior de la viscera, y al parecer este fenómeno tiene relación con la capacidad de aumentar o disminuir el diámetro de la luz. En 1993, el grupo de los autores dio a conocer los valores normales en México de la sensibilidad y del diámetro anorrectal, los cuales se utilizan como referencia en los informes ordinarios de los estudios diagnósticos. Hay múltiples evidencias que apoyan este tipo de mediciones alteradas en el estreñimiento.

En el paciente con estreñimiento la sensibilidad rectal es ínfima; al no sentir el deseo por evacuar no existe el estímulo; de hecho, el diámetro del recto cambia significativamente al compararlo con sujetos sanos, y el volumen de aire requerido para despertar una mínima sensación es muy elevado. Las causas mioeléctricas se muestran en el cuadro 104-1.

La obstrucción funcional de salida de la pelvis se clasifica en dos grupos: aquellos cuya incapacidad se origina por una grave contracción de los músculos del suelo de la pelvis, y los que pierden el reflejo rectoanal inhibitorio cambiando la orientación del ángulo rectoanal y cerrando el orificio del ano; esta acción se observa más en mujeres y se conoce como *anismus*. También se acepta como síndrome del piso pélvico espástico, síndrome de desobediencia esfinteriana, contracción paradójica del esfínter anal externo o disinergia rectoanal. En el síndrome de descenso perineal y en el *megarectum*, la alteración biomecánica muscular es la que obstruye el acto de defecar.

En 1985, Krishnamurthy estableció que en el estreñimiento hay daño del plexo miéntérico, pues existen pocas neuronas, con disminución de los axones y cambios en los núcleos. En investigaciones posteriores se ha confirmado la escasa presencia de polipéptido intestinal vasoactivo y su correlación con neurotransmisión inhibitoria disminuida en el músculo liso circular colónico. En una serie de los autores, constituida por pacientes mexicanos, se informaron cambios muy importantes en la intensidad de la actividad eléctrica rectal, la cual además se efectúa en desorden. También se han encontrado concentraciones anormalmente elevadas de serotonina, sustancia P, dopamina e hidroxilasa beta en la mucosa y en la capa muscular circular del colon en sujetos con estreñimiento crónico idiopático. La progesterona está implicada en la disminución de la presión del esfínter esofágico inferior, la estasis gástrica y la discinesia vesicular, y al parecer también en la hipomotilidad del colon; durante el embarazo se ha registrado escasa acción de la motilina.

La percepción rectal anómala es una hipótesis apasionante. Si es cierto que actúa como se piensa, resulta que los receptores y los mensajeros en este nivel se pueden adaptar a ciertos estímulos, sus "lecturas" son capaces de accionar complejos mecanismos en los cuales una hormona digestiva estimula o inhibe a otras, pero las selecciona. Este razonamiento concuerda con la gran sintomatología no dependiente del segmento rectoanal que ocurre en el *anismus*. Por ello podría tratarse de recodificar el sistema de información de recto y sigmoides; valga la expresión, reconfigurar su "software". Los intentos por aplicar retroalimentación biológica están funcionando.

Cuadro 104-1. Causas mioeléctricas de alteración del acto defecatorio

Movimiento ineficaz	Obstrucción fisiológica de salida
Inercia colónica	Sensibilidad rectal

Cuadro 104-2. Causas de estreñimiento

GENERALES

Ingesta inadecuada de fibra y agua	Reprimir la necesidad de defecar
Periodos prolongados de inmovilidad	Embarazo
Climas extremos	

SECUNDARIAS

Depresión	Hipotiroidismo
Anorexia nerviosa	Diabetes
Neuropatía autonómica de cualquier tipo	Uremia
Enfermedad de Parkinson	Amiloidosis
Lesiones medulares	Esclerodermia
Esclerosis múltiple	Dermatomiositis
Miopatías inferiores	Meningocele
Porfiria	Lesiones por traumatismo del sistema nervioso central
Hipercalcemia	Enfermedades vasculares cerebrales
Hipopotasemia	

Por este difícil origen se supone que las causas del estreñimiento son diversas; en los cuadros 104-2 a 104-4 se muestran algunas estirpes generales, sindrómicas, farmacológicas y digestivas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La semiología se dirigirá en torno a frecuencia de las evacuaciones, pujo, tenesmo, insatisfacción defecatoria, presencia de heces duras formadas o en trozos, y distensión abdominal. Es importante encuadrar dos datos: el hábito defecatorio previo y el inicio del estreñimiento. Según los autores, es fundamental el valor semiológico de la temporalidad y hace la diferencia entre un estreñimiento crónico y un evento reciente que debe estudiarse con detalle para descartar un origen preocupante. La diferencia estriba entre lo orgánico y lo funcional.

Los pacientes con tránsito retardado del intestino grueso comparten esta acción dismotriz con todo el tracto, lo que origina una diversidad *sui generis* que muestra datos a nivel de aparato digestivo alto, bajo o mixto, con la posibilidad de simular enfermedad vesicular biliar, pseudolumbalgia o molestia pélvica. Además, hay correlación directa entre estreñimiento crónico idiopático e hipocondría, ansiedad e histeria, lo que enmascara la obtención y valoración de signos y síntomas.

En mujeres con estreñimiento crónico idiopático se modifica la sintomatología con el ciclo menstrual, pues existen múltiples alteraciones de sangrado y dolor incapacitante. Durante el embarazo y el puerperio es común el estreñimiento, aun en quienes no existía.

Desde 1909 se ha hecho referencia al síndrome de estasis crónica intestinal, el cual se ha confirmado recientemente. Esta afección se caracteriza porque ocurre en mujeres jóvenes, con estreñimiento, distensión abdominal importante, mala circulación periférica, amenorrea e infertilidad, dispareunia o anorgasmo, y en ocasiones con pérdida de las características sexuales femeninas secundarias y quistes en los ovarios.

Cuadro 104-3. Causas farmacológicas de estreñimiento

Abuso de laxantes (colon catártico)	Simpaticomiméticos: terbutalina, efedrina
Opiáceos: codeína, difenoxilato	AINES
Anticolinérgicos: antidepresivos, antihistamínicos, antiespasmódicos, anti parkinsonianos	Colestiramina
Bloqueadores de los canales del calcio: antihipertensivos, antiarrítmicos	Metales: hierro, aluminio

Cuadro 104-4. Causas digestivas de estreñimiento

Megacolon	miopatía	hereditaria del esfínter anal interno
Megarrecto		Piso pélvico descendido o espástico
Obstrucción		Rectocele
miopatía		Prolapso
Neuropatía		Intususcepción
Neuropatía entérica del diabético		Vólvulos
Aganglionesis		Neoplasias
(enfermedades de Chagas y de Hirschsprung)		Adherencias
Malformación o atresia anal		Hernias
Síndrome de la úlcera rectal solitaria		Estenosis rectal

DIAGNOSTICO

Durante la exploración se deben efectuar maniobras que ayuden a identificar datos que apoyen causas secundarias de estreñimiento. Es fundamental revisar el perineo en todo paciente. Es obligado el tacto rectal, el vaginal o ambos; en opinión del autor, también debe efectuarse rectosigmoidoscopia o la simple insuflación con aire que se realiza de manera sistemática en este procedimiento, lo cual permite evaluar la sensibilidad del segmento. El abuso o las preferencias sexuales anales pueden lastimar esta zona y originar problemas de evacuación intestinal, por lo que es prioritario buscar edema perianal, coloración violácea, conducto anal abierto, fisuras y secreciones. Una maniobra sencilla para determinar *anismus* consiste en introducir el dedo en el conducto anal y pedir al enfermo que puje; con esto puede sentirse cómo aprieta el esfínter. Los principales síntomas en caso de síndrome de intestino irritable son dolor y distensión abdominal, lumbalgia, estado nauseoso persistente con mareo, apego al uso de laxantes e innumerables molestias rectales.

El uso de radiografías de seguimiento después de haber ingerido cápsulas con marcadores radiopacos ya se ha descontinuado. Ante la sospecha de obstrucción de la salida son útiles el colon por enema igual que la colonoscopia, así como la valoración del espacio pélvico con sus relaciones anatómicas diversas; todo ello se complementa adecuadamente con el ultrasonido de la región.

La evaluación funcional incluye defecografía, ultrasonido rectoanal, electromiografía y manometría con medición de la sensibilidad rectal.

Defecografía. Relaciona la acción y el reposo del acto de la defecación; valora el ángulo rectoanal y el descenso del piso pélvico durante el reposo, así como la contracción y la defecación. Las alteraciones que se refieren fácilmente mediante esta técnica son: invaginación y prolapso del recto, enteroceles, rectoceles e incontinencia anal.

Ultrasonido rectoanal. Mediante el transductor intrarrectal se puede formar una imagen objetiva y medible de las paredes del recto y el esfínter.

Electromiografía y manometría. Esta técnica se utiliza cada vez más en los hospitales de todo el mundo, aunque en realidad no se tienen más de 15 años de experiencia clínica y desarrollo tecnológico. El autor y su grupo la han incorporado en su práctica desde hace unos diez años. En la actualidad, en México tiene validez confirmada. En la clínica sobre motilidad donde laboran los autores se realiza medición de la presión anal basal y del reflejo rectoanal inhibitorio de presentación espontánea e inducido.

Sensibilidad rectal. De ordinario está disminuida en el estreñimiento crónico idiopático. Se mide el inicio de la sensación y el momento de la molestia o dolor franco por la insuflación; los datos son evidentes y reproducibles.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es importante diferenciar el estreñimiento simple del relacionado con colon irritable, y los casos que cursan con afección del suelo pélvico o con enfermedades extracolónicas agudas o crónicas; se ha señalado que el síndrome de colon irritable y la enfermedad diverticular son las causas más comunes de estreñimiento.

La enfermedad de Arbuthnot Lane, en la que el diámetro del intestino grueso es normal, por lo general afecta a mujeres con antecedentes de trastorno del movimiento intestinal desde la infancia; es decir, menos de un movimiento intestinal por semana, dolor abdominal, náuseas, distensión y síntomas urinarios o pélvicos, manos frías, alta incidencia de quistes ováricos, aumento progresivo de los síntomas que implica la necesidad de maniobras digitales para vaciar el recto, el cual presenta impacción con facilidad.

A menudo se distingue de colon irritable; es un fenómeno de molestias frecuentes, por lo general cíclicas, y que en algunos pacientes se exagera en el periodo posprandial.

El valor del estreñimiento como síntoma permite determinar el diagnóstico diferencial; por ejemplo, en lesiones malignas, como cáncer de colon, las cuales se reconocen por interrupción súbita de la costumbre defecatoria; en los padecimientos crónicos, como la afección de las glándulas paratiroides, o en los trastornos funcionales, como el colon irritable.

TRATAMIENTO

Es innegable el valor del aporte de fibra para la formación del excremento. Un ejemplo es la ingesta promedio en africanos, los cuales consumen aproximadamente 75 g de fibra al día y producen 500 g de excremento, en comparación con los estadounidenses, cuyo consumo se calcula en 19 g de fibra con producción de 35 a 225 g de materia fecal. Por esta razón se recomienda consumir 30 g de fibra cruda al día.

La actividad propulsora posprandial es mayor en sujetos físicamente activos, por lo que se recomienda el ejercicio físico con trabajo de los músculos abdominales.

Existen numerosos laxantes; sin embargo, su única indicación real hasta el momento es para quienes deben evitar el esfuerzo durante la defecación. Los derivados de la celulosa se recomiendan para pacientes con estreñimiento crónico; el grupo de los emolientes tiene poco valor en estos sujetos. Las soluciones de sulfato de magnesio, fosfato y citrato son útiles para resolución de la impacción fecal y no son aconsejables para uso crónico, ya que desarrollan alteraciones hidroelectrolíticas; la primera se ha vinculado con melanosis colónica, y la fenoltaleína con eritema multiforme.

De acuerdo con los datos obtenidos en estudios de seguimiento por 24 horas se podría entender que la ventaja de los fármacos propulsivos es auxiliar al desarrollo de una integración cíclica; por ello, actualmente se utiliza la cisaprida en dosis de 5 mg en el periodo preprandial.

Es innegable el valor del aporte de fibra para la formación del excremento

LECTURAS RECOMENDADAS

- Awad R, Cordova VH, Chi-Lem D. Fasting and postprandial rectal paroxysmal spike burst in chronic idiopathic constipation. *Gastroenterology* 1989;96:19-22.
- Devroede GJ. Constipation. *En: Sleisenger MH, Fordtran JS (ed). Gastrointestinal Disease. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993:837-887.*
- Valdovinos MG. Estreñimiento. *En: Uscanga L. Gastroenterología. Temas de Medicina Interna 1994;2(4):641-648.*

105 ■ Disfagia

*Ma. Guadalupe Castro Martínez
Efrén A. Ledezma Rocher*

DEFINICIÓN

La disfagia se define como la dificultad para deglutir, con la sensación de obstrucción al paso del alimento a través de la boca, la faringe o el esófago.

En la disfagia faríngea hay dificultad para iniciar la deglución; por lo general se acompaña de tos y aspiración del alimento hacia las vías respiratorias, lo que causa alteraciones neuromusculares o del sistema nervioso central

La semiólogía de este síntoma incluye inicio, tipo de alimento desencadenante, si se presenta con líquidos o temperaturas extremas; antecedente de pirosis, ingestión de cáusticos, colocación de sondas, diabetes mellitus y confirmación de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Los datos para determinar el criterio quirúrgico deben incluir medición del pH, así como el número de espigas que se relacionan con el dolor, pues cuando existe alteración de la presión del esfínter esofágico inferior o incoordinación del plexo total, el tratamiento quirúrgico no está indicado

Para que la deglución se realice normalmente se requiere integridad de la luz de la faringe y del esófago, de su musculatura y de sus plexos nerviosos (peristaltismo, y relajación de los esfínteres esofágicos inferior y superior; en este último participan músculos estriados). La alteración a cualquier nivel en estos procesos puede producir disfagia.

En la disfagia faríngea hay dificultad para iniciar la deglución; por lo general se acompaña de tos y aspiración del alimento hacia las vías respiratorias, lo que ocasiona alteraciones neuromusculares o del sistema nervioso central.

La disfagia esofágica es ocasionada por dos procesos: 1) obstrucción mecánica, con disminución de la luz esofágica, tal vez por problemas intrínsecos (como carcinoma, estenosis por esofagitis péptica); 2) alteración motora debida a modificaciones del peristaltismo o del esfínter esofágico inferior (como acalasia, esófago de cascanueces).

DIAGNOSTICO

El primer paso en el diagnóstico de la disfagia es el interrogatorio y la exploración física. La semiólogía de este síntoma incluye inicio (súbito o progresivo); tipo de alimento desencadenante (sólido o líquido); si se presenta con líquidos o temperaturas extremas; antecedente de pirosis, ingestión de cáusticos, colocación de sondas, diabetes mellitus, confirmación de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (cuadro 105-1).

El esofagograma con fluoroscopia es el método más utilizado en la evaluación del paciente, tanto para alteraciones mecánicas como motoras en caso de disfagia alta. La endoscopia esofágica es útil en caso de problemas mecánicos y para identificación de lesiones de la mucosa, como úlceras superficiales y esofagitis no comprobadas en los estudios con bario. Tiene la ventaja de que se puede tomar biopsia o muestra citológica ante la presencia o sospecha de neoplasia, así como valorar la repercusión del reflujo en la mucosa esofágica.

Se debe realizar manometría para establecer el diagnóstico de la afección motriz (cuadro 105-2). Los datos para determinar el criterio quirúrgico deben incluir medición del pH por vigilancia de 24 horas, así como el número de espigas que se relacionan con el dolor, pues cuando existe alteración en la presión del esfínter esofágico inferior o incoordinación del plexo total no está indicado el tratamiento quirúrgico.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la causa. La terapéutica sugerida para los trastornos motrices se menciona a continuación.

Acalasia

Tratar de disminuir la presión del esfínter esofágico inferior, lo cual se puede lograr mediante: a) fármacos, como bloqueadores de los canales de calcio y nitratos principal-

Cuadro 105-1. Características de la disfagia en algunos padecimientos

Cáncer

Disfagia progresiva, inicialmente de sólidos y después de líquidos

Acalasia

Desde el inicio hay disfagia de sólidos y de líquidos. Larga evolución, progresión lenta

Espasmo esofágico

Disfagia con cuadros de dolor; se presenta difusa con la ingestión de líquidos a temperaturas extremas

Esclerodermia

Al inicio hay dificultad para deglutir sólidos y líquidos en posición horizontal

Alteraciones del sistema nervioso central y neuromusculares

Se presentan al inicio de la deglución; se acompañan de tos y aspiración del alimento a las vías respiratorias

Estenosis por esofagitis

Antecedente de pirosis, larga evolución

Cuadro 105-2. Hallazgos de la manometría en trastornos del esófago

Acalasia
Ausencia completa de peristalsis, falta de relajación o relajación incompleta del esfínter esofágico inferior
Espasmo difuso del esófago
Ondas no peristálticas de gran amplitud en la peristalsis
Esófago en cascanueces
Ondas de gran amplitud con preservación de la peristalsis
Hipertonía del esfínter inferior
Esfínter hipertónico, peristalsis normal
Esclerodermia
Disminución de la presión del esfínter esofágico inferior, peristalsis débil o ausente en el tercio distal, y normal en la porción proximal
Neuropatía diabética
Hipotonía del esfínter esofágico inferior
Baja mortalidad

mente, u otros más (anticolinérgicos y péptido intestinal vasoactivo); b) dilatación neumática, y c) intervención quirúrgica (miotomía).

Espasmo esofágico difuso

Se trata con relajantes musculares, como nitratos y bloqueadores del calcio. En caso de no obtener respuesta, se considera la miotomía.

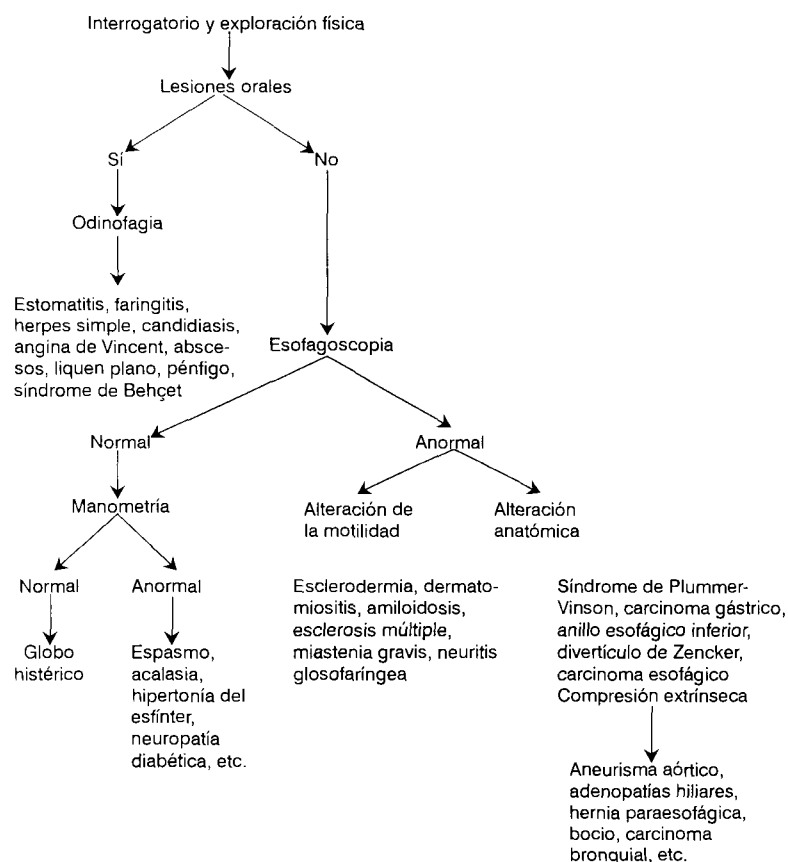


Fig. 105-1. Estudio inicial del paciente con disfagia.

Esófago de cascanueces

Se han empleado antagonistas del calcio y ansiolíticos.

Hipertensión del esfínter esofágico inferior

Se proporcionan bloqueadores de los canales del calcio. El abordaje del paciente con disfagia u odinofagia se muestra en la figura 105-1.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Barret J, Peghini P, Katz P. Ineffective esophageal motility (IEM). The most common manometric abnormality. *Gastroenterology* 1997;112:A66-A70.
- Shapiro J. Oropharyngeal dysphagia. Pathophysiology. Clinical assessment and management. *Rev Gastroenterol. Méx* 1994;59(2):91-96.
- Torres G. Trastornos motores del músculo liso de esófago. *Rev Gastroenterol Méx* 1994;50(2):96-100.

106 ■ Enfermedad por reflujo esofagogástrico

Martín A. Herrera Cornejo

DEFINICIÓN

Se considera enfermedad por reflujo gastroesofágico a las manifestaciones de daño esofágico relacionadas con reflujo del contenido gástrico. La presentación más común es la esofagitis, condicionada por incompetencia del esfínter esofágico inferior.

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia exacta se desconoce; sin embargo, se considera que más de 35% de los individuos presentan pirosis al menos una vez al mes. La incidencia se incrementa después de los 30 años de edad.

FACTORES DE RIESGO

Es más común en obesos, en embarazadas y en quienes consumen alimentos con alto contenido de grasas y condimentos, chocolates, menta, cafeína y bebidas alcohólicas, y en fumadores. Asimismo, en quienes reciben AINES, anticolinérgicos, adrenérgicos beta, aminofilina, nitratos, antagonistas del calcio, estrógenos y progesterona; en pacientes con esclerosis sistémica progresiva y hernia hiatal (fig. 106-1).

FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico tienen presiones reducidas en el esfínter esofágico inferior (media de 13 mmHg contra 29 mmHg en controles sanos)

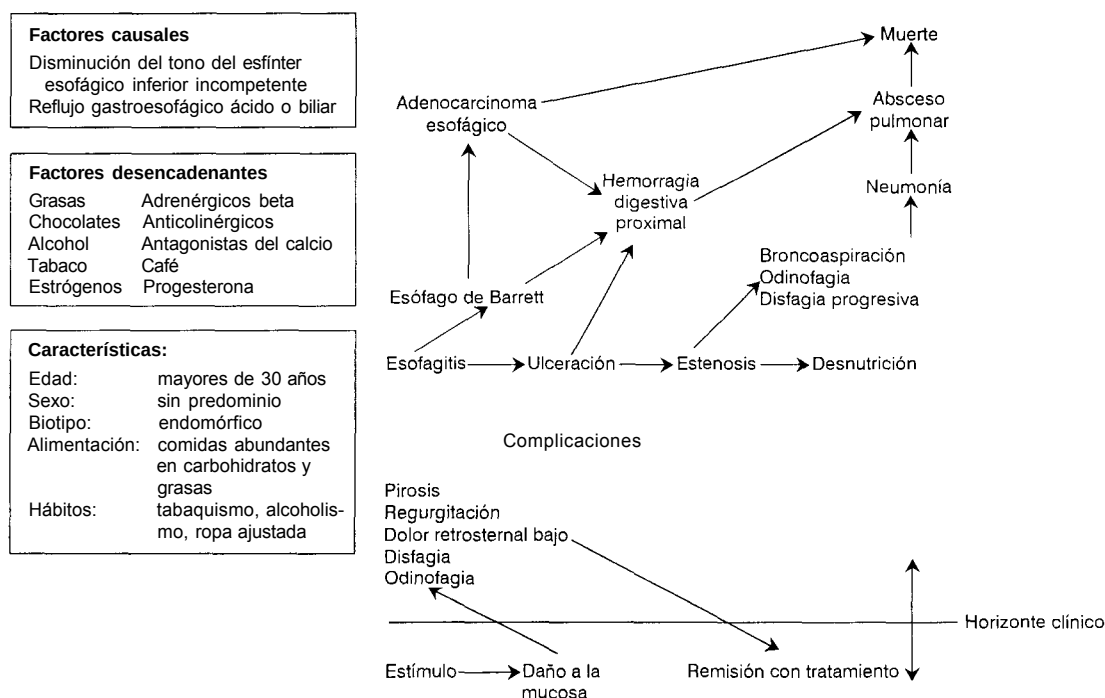


Fig. 106-1. Historia natural (evolución espontánea) de la enfermedad por reflujo esofagogástrico.

que favorecen el reflujo gastroesofágico, con una frecuencia cuatro veces mayor. Los hallazgos en estos pacientes incluyen alteraciones de la función del esfínter esofágico inferior, de la peristalsis y el aclaramiento esofágico, así como de la motilidad gástrica. El esfínter esofágico inferior se define como incompetente por la ausencia virtual de una zona de alta presión. El aclaramiento esofágico está disminuido en gran número de pacientes. Las situaciones que disminuyen la capacidad de almacenamiento gástrico o que alteran su motilidad incrementan la presión intragástrica y el riesgo de reflujo. La composición del reflujo es otro determinante de daño; se supone que el ácido clorhídrico y la pepsina contribuyen a la corrosión del reflujo gastroesofágico, y que las secreciones gástricas atacan las uniones intercelulares y producen lesiones superficiales. Las secreciones pancreaticobiliares causan las lesiones esofágicas por reflujo que pueden ocurrir en pacientes que cursan con aclorhidria o después de gastrectomía total.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma cardinal es la pirosis (sensación de quemadura o ardor retrosternal) y tiene sensibilidad de 74%. El paciente refiere pirosis una o dos horas después de haber comido, al flexionar el tronco o al acostarse, la cual mejora con la ingestión de antiácidos. La regurgitación es otra manifestación frecuente (sensibilidad, 67%). La disfagia (sensibilidad, 49%) sugiere estenosis y en 33% de los casos puede ser la manifestación inicial. Si la esofagitis es intensa y condiciona úlcera esofágica hay odinofagia (sensibilidad, 14%). La pérdida oculta de sangre es común, y en ocasiones ocurre sangrado intenso que puede deberse a erosiones de la mucosa esofágica o al esófago de Barrett. En algunos pacientes el dolor es atípico o parecido al angor, con localización retrosternal; es compresivo y se irradia a cuello, mandíbula, hombros y brazos; es más común durante el reposo y disminuye con el ejercicio. El reflujo intenso puede llegar a la faringe y la boca, y condicionar laringitis, disfonía y broncoaspiración; esta última puede causar neumonía por aspiración, fibrosis pulmonar o asma. La exploración física sólo muestra signos en caso de neumonía secundaria.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La historia y las manifestaciones clínicas de enfermedad por reflujo gastroesofágico son las ayudas diagnósticas más importantes; las pruebas objetivas se utilizan para cuantificar la extensión y la gravedad de la enfermedad. El diagnóstico de reflujo gastroesofágico se establece por demostración del reflujo y la confirmación de esofagitis mediante endoscopia y biopsia. No se requiere evaluación diagnóstica total en todos los pacientes. En casos moderados puede efectuarse una prueba terapéutica; en situaciones persistentes y cuando hay duda en el diagnóstico se recomienda el esofagograma y la endoscopia con toma de biopsia. A veces será necesario efectuar pruebas especiales, como la de perfusión ácida, vigilancia del pH esofágico, gammagrafía gastroesofágica y manometría esofágica (fig. 106-2).

El esofagograma con contraste simple o doble permite detectar hernia hiatal, úlceras y estenosis; la sensibilidad para el reflujo gastroesofágico es baja (25%) con especificidad de 61%, y el costo es bajo. La endoscopia permite evaluar la extensión de las lesiones mucosas y la presencia de esofagitis con sensibilidad de 68% y especificidad de 96%. La biopsia brinda sensibilidad y especificidad de 90%. El costo de estos dos procedimientos es mayor pero los resultados son más fidedignos.

La prueba de perfusión ácida o de Bernstein (administración de solución de HCl a 0.1 N y salina) demuestra la sensibilidad del esófago al ácido, pero no el reflujo, y tiene sensibilidad de 36% y especificidad de 90%; es fácil de realizar y su costo no es elevado. La vigilancia ambulatoria del pH esofágico en 24 horas es el procedimiento más sensible y específico (94 y 97%, respectivamente); en la actualidad se considera el estándar de oro, aunque se requiere equipo especial. La gammagrafía gastroesofágica con sulfuro de tecnecio-99m es muy sensible en el reflujo (90%), permite determinar el tiempo de vaciamiento gástrico y detecta la aspiración pulmonar, con especificidad de 92 por ciento.

La manometría esofágica se utiliza para medir la presión del esfínter esofágico inferior y para investigar la motilidad esofágica. El diagnóstico de reflujo gastroesofágico no puede confirmarse por este procedimiento, y para ello se emplea equipo especial y costoso. Es útil cuando se considera la cirugía como opción terapéutica.

En la actualidad se ha obtenido éxito inmediato con pronóstico favorable a largo plazo cuando se realiza estudio del pH esofágico, manometría para identificar el tipo de problema de movimiento, mareaje del área y presión del esfínter esofágico inferior como criterios para definir la utilidad de un acto quirúrgico. La reparación mediante cirugía de invasión mínima con vigilancia manométrica transoperatoria ha permitido los mejores resultados.

H esofagograma con contraste simple o doble permite detectar hernia hiatal, úlceras y estenosis; la sensibilidad para el reflujo gastroesofágico es baja (25%) con especificidad de 61%; el costo es bajo

La vigilancia ambulatoria del pH esofágico en 24 h es el procedimiento más sensible y específico (94 y 97%, respectivamente) y hoy en día se considera el estándar de oro

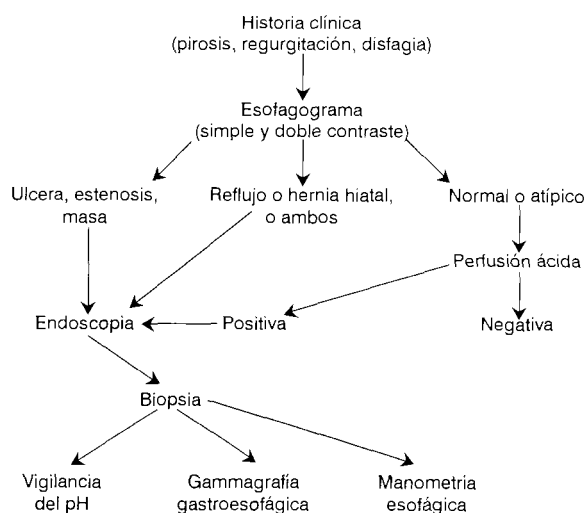


Fig. 106-2. Diagnóstico de reflujo gastroesofágico.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse con otros padecimientos que causen síntomas semejantes, como carcinoma esofágico, divertículos esofágicos, acalasia, espasmo difuso del esófago, úlcera péptica, colecistitis, cardiopatía isquémica y esófago de cascanueces.

PROFILAXIS

Si se conocen los factores de riesgo asociados a la enfermedad se debe informar al enfermo sobre la participación de los mismos en la evolución del padecimiento, para convencerlo del beneficio que obtendrá al eliminarlos (cuadro 106-1).

COMPLICACIONES Y SECUELAS

La esofagitis péptica es relevante por las complicaciones graves que puede originar, como úlcera esofágica, estenosis esofágica, aspiración broncopulmonar (neumonitis), perforación esofágica, hemorragia digestiva proximal, anemia, asma y esófago de Barrett.

La úlcera esofágica es la más frecuente, predomina en varones, penetra en 15% de los afectados y es la principal indicación para cirugía antirreflujo. La estenosis esofágica es consecuencia de la fibrosis ocasionada por esofagitis crónica y tiene una frecuencia de 10 a 15%. La hemorragia digestiva proximal es rara, se origina por úlcera penetrante profunda en el esófago distal tapizado por epitelio cilíndrico (de Barrett), y se presenta en 3% de los pacientes que reúnen indicación para cirugía. El esófago de

Cuadro 106-1. Profilaxis del reflujo gastroesofágico

PERIODO PREPATOGENICO	PERIODO PATÓGENO
Prevención primaria	Prevención secundaria
<i>Promoción de la salud</i>	<i>Diagnóstico temprano</i>
Educación acerca de alimentos que reducen y aumentan la presión del EEI	Historia clínica
Información de medicamentos que aumentan o reducen el tono del esfínter esofágico inferior	Esofagograma
Educación sobre hábitos que favorecen el reflujo gastroesofágico	Endoscopia
<i>Protección específica</i>	Biopsia
Dieta escasa en grasas, rica en proteínas	Vigilancia del pH
Evitar chocolate, café, ácidos, menta, carbohidratos, tabaco, alcohol, ropa y cinturones ajustados, corsés	Prueba de la perfusión ácida
Elevar cabecera de la cama	Gammagrafía gastroesofágica
Evitar estrógenos, nitratos, progesterona, anticonceptivos, aminofilina, antagonistas del calcio	Manometría
	<i>Tratamiento oportuno</i>
	Evitar reflujo gastroesofágico
	Dieta
	Aumentar tono del esfínter esofágico inferior
	Neutralizar o inhibir la producción de ácido
	Mejorar aclaramiento esofágico y vaciamiento gástrico
	Prevención terciaria
	<i>Limitación de la incapacidad</i>
	Control clínico, radiográfico y endoscópico
	Cirugía en casos persistentes o recidivantes (funduplicación y sus variantes)
	Tratamiento médico continuo si se contraindica cirugía
	<i>Rehabilitación</i>
	Dilataciones en presencia de estenosis
	Inhibir la producción de ácido para evitar recidivas y mayor estenosis
	Evitar reflujo gastroesofágico

Barrett, que es epitelio cilíndrico en esófago distal y medio y es premaligno, se observa en 10% de los pacientes con reflujo crónico, y en 5 a 10% de los afectados evoluciona a adenocarcinoma. Las complicaciones respiratorias son disfonía matutina, pólipos inflamatorios de las cuerdas vocales, asma, neumonitis y absceso pulmonar.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son evitar el reflujo gastroesofágico al aumentar el tono del esfínter esofágico inferior, mejorar el aclaramiento esofágico, disminuir o inhibir la producción de ácido y proteger la mucosa esofágica.

Para ello se recomienda disminuir de peso (en obesos), evitar consumir alimentos dos horas antes de dormir, mantener una dieta baja en grasas, ácidos, especias y carbohidratos, elevar la cabecera de la cama 15 a 20 cm, eliminar el cigarrillo y la ingestión de bebidas alcohólicas, no usar ropa, corsés ni cinturones ajustados.

Con respecto del tratamiento farmacológico, los bloqueadores H_2 y los inhibidores de la bomba de protones han demostrado su utilidad al disminuir la producción de ácido (70 y 90%, respectivamente), con lo que se reducen los síntomas. Se recomienda una dosis nocturna de ranitidina (300 mg/día) o famotidina (40 mg/día); en quienes presentan síntomas diurnos conviene dividir la dosis en dos tomas. Los procinéticos (betanecol, metoclopramida, cisaprida) son recomendables, pues estimulan la salivación, aumentan la presión del esfínter esofágico inferior, aceleran el vaciamiento gástrico y mejoran el aclaramiento esofágico. Han mostrado su utilidad en forma aislada o combinados con antagonistas H_2 , tienen costo elevado y, con excepción de la cisaprida, generan efectos adversos frecuentes. Las dosis son las siguientes: betanecol, 25 mg preprandial y al acostarse; metoclopramida, 10 mg preprandial y al acostarse; cisaprida, 5 a 10 mg 30 min preprandial. El sucralfato proporciona resultados similares a los de los bloqueadores H_2 ; se recomienda 1 g preprandial y al acostarse, de preferencia en forma de suspensión. Los pacientes que no mejoran con antagonistas H_2 y que presentan úlceras o estenosis esofágicas son candidatos a tratamiento con omeprazol, 20 mg/día; pantoprazol, 40 mg/día, o lansoprazol, 30 mg/día, o duplicar la dosis de los antagonistas H_2 . Si se consideran los resultados obtenidos con los diversos esquemas de tratamiento, los bloqueadores H_2 son la opción más económica, pero si se requiere duplicar la dosis o asociar un procinético, entonces el costo será similar al de utilizar un inhibidor de la bomba de protones.

La intervención quirúrgica está indicada en pacientes con complicaciones graves, como úlcera sangrante, estenosis esofágica, neumonía por aspiración, esófago de Barrett, falta de respuesta al tratamiento médico, contraindicaciones para llevar a cabo el tratamiento farmacológico o si el paciente no desea depender de los medicamentos a largo plazo. La funduplicación de Nissen y cirugías similares (Belsey y Hill) eliminan virtualmente el reflujo y sus síntomas, curan las erosiones y las ulceraciones, y las estenosis no recurren.

REHABILITACIÓN

Se deben efectuar dilataciones esofágicas en aquellos pacientes que presentan estenosis, inhibir la producción de ácido para limitar el incremento de la estenosis, y evitar el reflujo gastroesofágico.

PRONOSTICO

El control de los síntomas logrado mediante el tratamiento con bloqueadores de los receptores H_2 o inhibidores de la bomba de protones es bastante aceptable (80% a las cuatro semanas y 90% a las ocho a 12 semanas con inhibidores de la bomba de protones), pero se requiere terapéutica de mantenimiento a las dosis utilizadas inicialmente, pues el porcentaje de recidivas al suspender el tratamiento o al disminuir la dosis es elevado (80% a los seis meses). Si el cirujano es experto, la funduplicación permite mantener buenos resultados durante 15 a 20 años.

Los proeméticos son recomendables porque estimulan la salivación, aumentan la presión del esfínter esofágico inferior, aceleran el vaciamiento gástrico y mejoran el aclaramiento esofágico

La intervención quirúrgica está indicada en pacientes con complicaciones graves, como úlcera sangrante, estenosis esofágica, neumonía por aspiración, esófago de Barrett y falta de respuesta al tratamiento médico

El porcentaje de recidivas al suspender el tratamiento o disminuir las dosis de los medicamentos es grande (80% a los seis meses). Si el cirujano es experto, la funduplicación permite mantener buenos resultados durante 15 a 20 años

LECTURAS RECOMENDADAS

- Chiba N. Protón pump inhibitors in acute healing and maintenance of erosive or worse esophagitis: a systematic overview. *Can J Gastroenterology* 1997; 11 Suppl B:66B-73B.
- Huber R. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int Clin Pharmacol Ther* 1996;34(5): 185-94.
- Kitchin LJ, Castell DO. Rationale and efficacy of conservative therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1991; 151:448.
- mlnocha A, Greenbaum DS. Pillesophagitis caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1086-9.
- Pace F, Santalucia F, Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. *Gut* 1991 ;32:845-8.
- Richter JE. Esophageal chest pain: Current controversies in pathogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 1989; 110:66.
- Spechler SJ. Comparison of medical and surgical therapy for complicated gastroesophageal reflux disease in veterans. *N Engl J Med* 1992;326:786.
- Sontag SJ. Two doses of omeprazole versus placebo in symptomatic erosive esophagitis: the U.S. Multicenter Study. *Gastroenterology* 1992; 102:109-18.
- Vaezi MF. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: A review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995; 108:1897.

107 ■ Gastritis

Martín A. Herrera Cornejo
Juan José Indaberea U.

DEFINICIÓN

El término *gastritis* significa inflamación de la mucosa gástrica y se ha aplicado a una gran variedad de situaciones inflamatorias de esta mucosa, independientemente de la patogenia y las manifestaciones clínicas.

CLASIFICACIÓN

Se han hecho varias clasificaciones, la mayor parte de las cuales suele considerar lo siguiente:

- La agudeza o cronicidad de las manifestaciones clínicas
- Las características histológicas de la gastritis
- La distribución anatómica de la gastritis
- La patogenia propuesta para cada una de las dos principales variedades de gastritis crónica.

Tomando en cuenta la evolución de las manifestaciones clínicas y las características del infiltrado inflamatorio en el estudio histológico, se han establecido dos variantes: gastritis aguda y gastritis crónica.

GASTRITIS AGUDA

También denominada gastritis erosiva aguda o gastritis hemorrágica aguda, se caracteriza por pérdida de la integridad de la mucosa gástrica (erosión) relacionada con la inflamación.

Factores de riesgo

Se ha observado asociación entre lesión de la mucosa gástrica e ingestión de ácido acetilsalicílico, otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, quimioterápicos, alimentos irritantes, etanol, *Helicobacter pylori*, reflujo de secreciones biliopancreáticas hacia el estómago, exposición a radiaciones, lesiones térmicas, agentes infecciosos (gastritis flegmonosa), isquemia, estrés, sepsis e insuficiencia orgánica múltiple.

Datos epidemiológicos

Las erosiones gástricas se desarrollan en 40 a 60% de los enfermos que reciben AINE en forma crónica, y en 80 a 90% de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos

Se desarrollan erosiones en 40 a 60% de los pacientes que reciben AINE en forma crónica, y en 80 a 90% de los hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. En la población general, la frecuencia es de 2 a 40%, dependiendo de la ubicación geográfica.

Fisiopatología

Los AINE, el etanol y las secreciones biliopancreáticas rompen la barrera de la mucosa gástrica y facilitan la difusión retrógrada de hidrogeniones de la luz gástrica hacia la mucosa. Además, los AINE inhiben la acción de la ciclooxigenasa en la mucosa gástrica y disminuyen la síntesis de prostaglandinas, que son un factor importante en la defensa de la mucosa. El etanol se vincula con daño directo a pequeños vasos sanguíneos de la mucosa, que condiciona hemorragias subepiteliales, edema e inflamación. El estrés se relaciona como causa de gastritis erosiva en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, en aquellos con estado de choque, quemaduras o infecciones graves, con disminución del flujo sanguíneo hacia la mucosa, inhibición del recambio del epitelio gástrico y difusión de ácido luminal hacia la mucosa gástrica. La ingestión de alimentos calientes y extremadamente fríos genera lesiones inflamatorias y necróticas en la mucosa gástrica. Las lesiones por radiación consisten en inflamación, hemorragias y necrosis. Se desconoce el mecanismo por el cual las bacterias invaden la pared gástrica, pero se ha observado con mayor frecuencia en quienes tienen el estómago dañado, como los pacientes con carcinoma ulcerado.

Manifestaciones clínicas

La gastritis erosiva por lo general es asintomática, y algunos pacientes pueden referir dolor epigástrico, náuseas, vómito, eructos y plenitud posprandial. El sangrado puede manifestarse como hemorragia digestiva alta súbita con hematemesis y melena, además de alteraciones hemodinámicas, o bien como anemia asintomática e inexplicable. La exploración física puede ser normal o revelar hiperestesia en epigastrio, palidez, taquicardia, hipotensión y otras manifestaciones de choque hipovolémico. Los pacientes con gastritis flegmonosa presentan dolor abdominal intenso, náusea, vómito, fiebre, escalofríos, colapso circulatorio y rigidez epigástrica. Rara vez se observa vómito purulento.

Auxiliares de diagnóstico

Los datos clínicos, además de endoscopia y biopsia, ayudan a establecer el diagnóstico

El diagnóstico se establece por los antecedentes recabados en la historia clínica, y mediante endoscopia y biopsia. La radiografía no es de gran utilidad.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse entre los diversos factores que dan origen a la gastritis aguda; además se debe descartar principalmente dispepsia no ulcerosa, úlcera gástrica o duodenal, linfoma y carcinoma gástrico.

Profilaxis

Evitar la ingestión de etanol. En pacientes que requieran AINE se deben utilizar los que tengan menor potencial de daño a la mucosa gástrica, además de usar prostaglandinas, antiácidos o bloqueadores H₂ para reducir el daño gástrico. En pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos o sometidos a situaciones de estrés pueden utilizarse bloqueadores H₂ por vía intravenosa para mantener un pH gástrico cercano a 4 y, de esa manera reducir el riesgo de gastritis erosiva. Se han de evitar otros factores de riesgo (cuadro 107-1).

Complicaciones y secuelas

La complicación más grave es la hemorragia digestiva alta que puede favorecer la aparición de estado de choque. La evolución hacia gastritis crónica es muy rara y puede observarse en pacientes con colonización por *Helicobacter pylori*.

Tratamiento

Suele ser sintomático; la enfermedad cura de manera espontánea y rápida, aunque es fundamental evitar el factor desencadenante. Se recomienda ayuno mientras persistan las náuseas y el vómito. Una vez que hayan cedido los síntomas puede indicarse dieta blanda. En caso de dolor se utilizan analgésicos parenterales. Se aplican antieméticos

El tratamiento suele ser sintomático, y la enfermedad cura de manera rápida y espontánea; sin embargo, debe evitarse el factor desencadenante

Cuadro 107-1. Profilaxis de la gastritis

PERIODO PREPATOGENICO	PERIODO PATOGENICO
Prevención primaria	Prevención secundaria
<i>Promoción de la salud</i>	Diagnóstico temprano
<i>Educación al público acerca de:</i>	Historia clínica
Acción irritante de medicamentos	Endoscopia
Efectos de alcohol	Biopsia
Inconveniencia de consumir alimentos a temperatura alta	Hemograma
<i>Promoción específica</i>	Sangre oculta en heces
Evitar alimentos muy calientes y muy fríos	Grupo sanguíneo
Limitar la ingestión de bebidas alcohólicas	Rh
Evitar medicamentos innecesarios	Tratamiento oportuno
	Ayuno
	Líquidos parenterales
	Antiácidos
	Antieméticos
	Bloqueadores H ₂
	Sucralfato
	Antibióticos
	Choque
	Transfusiones
	Gastrectomía
	Prevención terciaria
	<i>Limitación de incapacidad</i>
	Evitar medicamentos y factores causales de gastritis aguda
	Control con endoscopia y biopsia
	<i>Rehabilitación en caso de gastrectomía</i>
	Dieta adecuada
	Evitar vaciamiento gástrico rápido o hipoglucemia
	Tratar anemia
	Corregir desnutrición

por vía intravenosa, como metoclopramida, 10 mg c/6-8 h; ranitidina, 50 mg c/8-12 h; famotidina, 20 a 40 mg c/24 h, que pueden combinarse con antiácidos por vía oral, 30 ml c/6 h. Se debe mantener el equilibrio hidroelectrolítico. En caso de hemorragia digestiva alta hay que realizar lavados gástricos con soluciones tibias, y administrar 1 g de sucralfato después de esto. Es importante mantener hemodinámicamente estable al paciente. Si estas medidas fracasan y la hemorragia persiste, se considera la intervención quirúrgica (vagotomía y piloroplastia). En ocasiones este procedimiento falla y es necesaria la gastrectomía. En caso de gastritis aguda por *Helicobacter pylori* se indica amoxicilina, tetraciclina o claritromicina, en combinación con subsalicilato de bismuto y metronidazol o tinidazol. Si hay gastritis flegmonosa, además de brindar adecuado aporte hidroelectrolítico debe utilizarse doble o triple esquema antimicrobiano que cubra adecuadamente a gérmenes anaerobios gramnegativos. Con frecuencia se requiere laparotomía exploradora, y tal vez gastrectomía subtotal o total.

Pronóstico

El pronóstico en general es bueno, a menos que exista hemorragia digestiva grave o que se trate de gastritis flegmonosa

A menos que exista hemorragia digestiva que ponga en peligro la vida o que se trate de gastritis flegmonosa, el pronóstico es bueno, pues el proceso patológico es de corta duración y las lesiones cicatrizan rápidamente. La gastritis aguda por *Helicobacter pylori* puede evolucionar a gastritis crónica, pero no es una situación grave.

GASTRITIS CRÓNICA

La incidencia de gastritis crónica se incrementa con la edad: 78% en mayores de 50 años y 100% en mayores de 70 años. El tipo A constituye 20% de las gastritis crónicas y el tipo B cerca de 70 por ciento

La incidencia se incrementa con la edad, alcanza 78% en mayores de 50 años y prácticamente 100% después de los 70 años de edad. El tipo A representa 20% de las gastritis crónicas y el tipo B cerca de 70 por ciento.

La infección asintomática por *Helicobacter pylori* aumenta con la edad. Se encuentra en 50% de las personas cuyas edades varían entre 55 y 64 años; el porcentaje en mayores de 65 años se incrementa a 75 %. Esta bacteria se encuentra en todo el mundo, pero es más común en el medio socioeconómico bajo y en países en desarrollo. Los gastroenterólogos tienen mayor prevalencia de anticuerpos contra *H. pylori* que el personal de otras áreas médicas, y esa prevalencia de anticuerpos tiene relación directamente proporcional con el número de años de práctica gastroenterológica. En el infiltrado inflamatorio presente en la gastritis crónica predominan linfocitos y células plasmáticas, y puede haber polimorfonucleares y eosinófilos. La distribución de las lesiones es irregular (en parches).

Clasificación histológica

Al principio, la gastritis crónica afecta las áreas superficial y glandular de la mucosa gástrica, y posteriormente causa destrucción glandular que puede ir seguida por grave reducción de las glándulas (atrofia), por metaplasia glandular, o por ambas.

Gastritis superficial

Es una forma de gastritis con cambios inflamatorios en la lámina propia de la mucosa superficial, con infiltración celular y edema que separa las glándulas gástricas. Esta es la etapa inicial de la gastritis crónica.

Gastritis atrófica

Es la etapa subsecuente en el desarrollo de la gastritis crónica. Comienza en el antro y progresa en dirección proximal hacia el cuerpo y el fondo gástrico. El infiltrado inflamatorio se extiende a las partes profundas de la mucosa, con distorsión y destrucción de las glándulas que son separadas por el proceso inflamatorio.

Atrofia gástrica

Es la etapa final de la gastritis crónica; se caracteriza por pérdida profunda de las estructuras glandulares que ahora son separadas ampliamente por tejido conjuntivo, y el infiltrado inflamatorio es escaso o no existe. La mucosa es delgada y se aprecian los vasos subyacentes prominentes. Esta etapa puede evolucionar hacia metaplasia intestinal, que consiste en glándulas gástricas con apariencia de pequeñas glándulas intestinales. Su distribución puede ser "en parches" o en forma difusa en la mucosa gástrica. Las glándulas del cuerpo gástrico toman la apariencia de glándulas antrales pilóricas; este fenómeno se denomina metaplasia de glándulas pseudopilóricas.

La etapa de atrofia gástrica puede evolucionar hacia metaplasia intestinal

Tomando en cuenta la distribución de las lesiones en la mucosa gástrica y la patogenia, la gastritis crónica se ha clasificado en dos formas principales: tipo A y tipo B.

GASTRITIS TIPO A

Es la forma menos común que afecta de manera característica al cuerpo y el fondo gástricos. Puede condicionar anemia megaloblástica. Con frecuencia se encuentran anticuerpos contra las células parietales y contra el factor intrínseco en el suero de los pacientes afectados, lo que ha sugerido una patogenia inmunitaria o autoinmunitaria. Los anticuerpos contra células parietales son citotóxicos para la mucosa gástrica y se han detectado en 90% de los pacientes con gastritis tipo A y anemia perniciosa. Los anticuerpos séricos contra el factor intrínseco causan malabsorción de vitamina B₁₂, son más específicos que los anticuerpos contra células parietales y se encuentran en 40% de pacientes con anemia perniciosa y gastritis tipo A. Los niveles séricos de gastrina con frecuencia están elevados.

GASTRITIS TIPO B

Es la forma más frecuente de gastritis crónica. En los jóvenes afecta preferentemente el antro, en tanto que en personas de mayor edad es afectado todo el estómago. Se ha identificado a *Helicobacter pylori* como agente causal. La gastritis aguda por esta bacteria parece ser la forma en la cual se puede apoyar la progresión a una forma crónica. La infección crónica por *H. pylori* se relaciona con disminución de la secreción de ácido clorhídrico. El reflujo persistente de secreciones biliopancreáticas también se ha considerado como factor potencialmente contribuyente en el desarrollo de gastritis tipo B. *Helicobacter pylori* es más frecuente en pacientes con adenocarcinoma gástrico, linfoma gástrico no Hodgkin y en quienes padecen úlcera péptica. Un pequeño porcentaje de los pacientes con gastritis tipo B presenta anticuerpos séricos contra la gastrina; sin embargo, se consideran una respuesta al proceso inflamatorio más que un factor desencadenante.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los sujetos son asintomáticos. Algunos presentan dolor epigástrico (manifestación más frecuente), que se incrementa con la ingestión de antiácidos y puede acompañarse de anorexia, náuseas, vómito o distensión abdominal. Estos síntomas son bastante inespecíficos, ya que pueden ocurrir en otras enfermedades digestivas o de otros aparatos. Los enfermos que presentan anemia por deficiencia de vitamina B₁₂ cursan con manifestaciones propias de la anemia, y tal vez con las repercusiones neurológicas que se vinculan con la misma.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por biopsia de la mucosa gástrica, que es el medio más confiable para identificar y clasificar la gastritis. Si se considera la distribución "en

El cultivo del material obtenido por biopsia se considera el estándar de oro para el diagnóstico de enfermedad por *H. pylori* (sensibilidad de 85% y especificidad de 100%)

Las pruebas de respiración de carbono-13 y carbono-14 no requieren endoscopia y su positividad indica la presencia de bacterias vivas en el estómago

Para erradicar *H. pylori*, el tratamiento con mayor éxito está formado con un esquema cuádruple que incluye metronidazol o tinidazol; amoxicilina, tetraciclina, quinolonas o claritromicina; subeitrato o subsalicilato de bismuto y un inhibidor de la bomba de protones

parches" es recomendable tomar biopsias de diferentes áreas sospechosas. La sensibilidad y la especificidad son cercanas a 100%. Es útil la determinación de anticuerpos contra las células parietales o el factor intrínseco, así como la determinación de gastrina sérica. En la actualidad se dispone de diversos estudios para detección de *H. pylori*. Para identificarlo se han utilizado tinciones con hematoxilina-eosina, Warthin-Starry, Gram, azul de toluidina, Wright-Giemsa y Brown-Hopps, con diferencias diagnósticas mínimas entre éstas.

Los cultivos de material obtenido se consideran el estándar de oro. La sensibilidad es de 85% y la especificidad de 100%. El microorganismo requiere un ambiente microaerófilo y siembra en placa de agar-chocolate, sangre, modificado de Thayer-Martin o agar BCG. La incubación requiere cinco a siete días.

La prueba rápida de la ureasa tiene sensibilidad de 90% y especificidad cercana a 100%. Para realizar las pruebas anteriores se requiere endoscopia, lo cual representa un costo elevado. Por ello se han utilizado otros medios para el diagnóstico de infección por *H. pylori*, como las pruebas de respiración de carbono-13 y carbono-14, así como estudios serológicos.

Las pruebas de respiración de carbono-13 y carbono-14 se basan en la producción de ureasa por *H. pylori* gástrico. Ofrecen seguridad y costo reducido. Son rápidas y pueden realizarse en unidades de medicina nuclear experimentadas. Una reacción positiva indica bacterias vivas en estómago, por lo que pueden utilizarse para evaluar la respuesta al tratamiento. La sensibilidad es de 88% y la especificidad cercana a 100%.

Helicobacter pylori provoca una respuesta de anticuerpos IgG e IgA que puede detectarse mediante ELISA; causa sensibilidades de 80 a 100% y especificidad de 75 a 100%. Permite el estudio de grandes poblaciones, no es invasiva y su costo es menor que el de otras técnicas.

Tratamiento

La gastritis tipo A no requiere tratamiento específico. En caso de anemia megaloblástica es recomendable la administración indefinida de vitamina B₁₂ por vía parenteral. Un esquema típico de administración consiste en 1 000 mg/día por vía intramuscular durante dos semanas; después se continúa con 1 000 mg IM por semana hasta que se normalice el hematocrito, y finalmente 1 000 mg mensuales por la misma durante la vida del paciente.

Para lograr la erradicación de *H. pylori* se han utilizado diversos esquemas terapéuticos; sin embargo, los que han dado mejor resultado son los esquemas cuádruples, que incluyen metronidazol o tinidazol, amoxicilina, tetraciclina, claritromicina o quinolonas, subsalicilato o subeitrato de bismuto coloidal y un inhibidor de la bomba de protones; con ello se logra la erradicación de *H. pylori* en 96% de los pacientes tratados durante un mes; sin embargo, los esquemas triples se consideran el tratamiento de primera línea. La erradicación mejora los datos histológicos; si el tratamiento es suspendido, el microorganismo reaparece y recurren los cambios inflamatorios.

Las dosis utilizadas son las siguientes: metronidazol, 250 mg x 4; tinidazol, 500 mg x 2, ambos durante una a cuatro semanas; amoxicilina, 500 mg x 3 durante una a cuatro semanas, y subsalicilato o subeitrato de bismuto, 525 mg x 4 durante dos a cuatro semanas. Se han utilizado esquemas que incluyen omeprazol, 20 mg x 2, pantoprazol, 40 mg x 1 o lansoprazol, 30 mg x 1 en vez de bismuto coloidal, y se ha logrado la erradicación en 90% de los casos con seis semanas de tratamiento.

GASTRITIS DEBIDA A AGENTES CORROSIVOS

Es causada por ácidos fuertes (ácido clorhídrico o sulfúrico) o álcalis fuertes (hidróxido de sodio). El daño puede consistir en inflamación moderada o inclusive necrosis hística extensa, lo cual depende de la concentración y cantidad de sustancia ingerida. El esófago es muy susceptible a daño intenso, necrosis y estenosis subsecuente. El daño en el estómago es más frecuente en el antro. Las manifestaciones clínicas referidas con mayor frecuencia son la sensación de quemadura en la cavidad oral, la orofaringe y a nivel

retrosternal. La presencia de dolor epigástrico y vómito sugiere afección gástrica. Puede haber hemorragia digestiva alta o perforación gástrica, con datos de abdomen agudo.

El tratamiento consiste en aspiración nasogástrica, lavados gástricos, antiácidos o protectores de la mucosa gástrica, y tal vez hemotransfusiones. Si hubo broncospasmo, es recomendable el uso de antimicrobianos.

GASTRITIS INFECCIOSA

Otros agentes infecciosos que pueden causar gastritis son estreptococos, estafilococos, *S. proteus* y *E. coli*. En pacientes inmunodeficientes se encuentran virus del herpes simple, citomegalovirus y *Candida*. En el cuadro clínico predominan las manifestaciones del síndrome febril, además del dolor epigástrico. El diagnóstico requiere endoscopia y biopsia. Esta última debe teñirse con diversas técnicas y cultivarse en distintos medios para identificar al agente causal.

El tratamiento consiste en la administración de antibióticos apropiados, antivirales o antimicóticos por vía intravenosa, mantener equilibrio hidroelectrolítico y antieméticos. Si la respuesta es desfavorable se considerará la gastrectomía.

Para el diagnóstico de gastritis infecciosa se requiere endoscopia y biopsia, la cual debe teñirse con diversas técnicas y cultivarse en distintos medios

GASTRITIS EOSINOFILICA

Es una entidad rara y se observa más en el antro gástrico. Puede afectar todas las capas del estómago, pero el infiltrado eosinofílico se localiza sobre todo en las capas muscular y subserosa. Se manifiesta por saciedad temprana, náuseas y vómito secundarios a la obstrucción pilórica. Puede ocurrir anemia por pérdida crónica de sangre. Radiográficamente se observan pliegues mucosos gruesos en el antro, defectos nodulares o estrechamiento inespecífico. La biopsia gástrica revela infiltrado por eosinófilos. El hemograma puede mostrar eosinofilia, y en los estudios coproparasitológicos se observan huevecillos de nematodos.

El tratamiento comprende antiparasitarios, como prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día. Los pacientes con obstrucción pilórica persistente requieren cirugía.

GASTRITIS GRANULOMATOSA

Las causas más frecuentes son tuberculosis, sarcoidosis, sífilis y enfermedad de Crohn. Se caracteriza por la formación de granulomas, que son lesiones nodulares localizadas a menudo en el antro. Los pacientes pueden referir dolor epigástrico, vómito, así como manifestaciones propias de la enfermedad subyacente. El diagnóstico requiere de endoscopia con toma de biopsia. El tratamiento depende de la causa; cuando ésta se desconoce, puede ser benéfico el uso de corticosteroides. Si la lesión está ulcerada o es motivo de obstrucción, se recomienda la resección quirúrgica.

GASTRITIS POR RADIACIÓN

Se observa en pacientes sometidos a terapéutica con radiaciones por diversas causas. La radiación puede ocasionar daño gástrico agudo o crónico. La inflamación suele ser leve o grave y relacionarse con ulceración o necrosis dependiente de la dosis. Las arteriolas se estrechan como consecuencia de la tumefacción de las paredes de los vasos. La mucosa puede regenerarse, pero persisten el edema, la endarteritis y la fibrosis submucosa. Las manifestaciones clínicas consisten en dolor epigástrico, náuseas y vómito, y puede haber hematemesis y melena. El diagnóstico se establece por el antecedente de exposición a radiaciones, y por endoscopia y biopsia.

El tratamiento consiste en antieméticos, protectores de la mucosa gástrica y, si es posible, disminución de la dosis de radiación.

GASTRITIS RELACIONADA CON CIRUGÍA GÁSTRICA

Después de gastrectomía parcial es inevitable el desarrollo de gastritis en el estómago remanente; también puede ocurrir posterior a vagotomía y piloroplastia.

Esta forma de gastritis se ha denominado gastritis alcalina o gastritis por reflujo biliar, pues se considera que la gastritis es resultado del reflujo de secreciones biliopancreáticas. La gastritis se desarrolla más rápidamente en los primeros años posteriores a la intervención. Es más común y a menudo grave en pacientes sometidos a anastomosis gastroyeyunal (Billroth II). La mayoría de los pacientes están asintomáticos, y un pequeño número de casos cursa con dolor epigástrico, náuseas y vómito.

La endoscopia permite observar una mucosa eritematosa, a veces friable. Las anomalías pueden limitarse a la región de la anastomosis o afectar toda la mucosa gástrica remanente. Con frecuencia se aprecia bilis en el estómago. En el tratamiento se ha utilizado colestiramina, antagonistas H₂, sucralfato y enzimas pancreáticas. La cirugía en Y de Roux puede tener éxito, pues permite desviar las secreciones biliopancreáticas del estómago remanente.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994;89:S:116.
- Mitchell HM. Increased incidence of *Helicobacter pylori* infection in gastroenterology: further evidence to support person-to-person transmission of *H. pylori*. Scand J Gastroenterol 1991;24:396.
- Owen RJ. *Helicobacter*-species classification and identification. Br Med Bull 1998;54(1): 17-30.
- Talley NJ, Hunt RH. What role does *Helicobacter pylori* play in dyspepsia and nonulcer dyspepsia? Arguments for and against *H. pylori* being associated with dyspeptic symptoms. Gastroenterology 1997;113(6 Suppl):S67-77.
- Vaira D. Blood tests in the management of *Helicobacter pylori* infection. Italian *Helicobacter pylori* Study Group. Gut 1998;43(Suppl 1):S39-46.
- Van der Hulst RW. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature. Helicobacter 1996;1(1):6-19.

108 ■ Úlcera péptica

Gabriela Liceaga Cravioito
Rene Burlón Cuéllar

DEFINICIÓN

La úlcera péptica es un trastorno inflamatorio del estómago, del duodeno o de ambos y afecta a más de 10% de la población en Estados Unidos

Una úlcera es un defecto o lesión de la mucosa gastrointestinal que penetra la *muscularis mucosae*. La enfermedad ulcerosa péptica constituye un trastorno inflamatorio del estómago, del duodeno, o de ambos, el cual en algún momento de la vida afecta a más de 10% de la población en Estados Unidos; tiene relativa baja mortalidad, pero importante impacto en el estilo de vida y altos costos para el paciente.

Las úlceras pépticas suelen presentarse en estómago, píloro o bulbo duodenal, pero también pueden aparecer en esófago y duodeno posbulbar; comprenden la úlcera duodenal, la úlcera gástrica y las úlceras que acompañan al síndrome de Zollinger-Ellison.

La patogénesis de esta enfermedad a principios del siglo xx se basaba en factores relacionados con estrés y dieta, y se trataba con reposo y dieta blanda; posteriormente el concepto de la enfermedad acidopéptica se fundó en la lesión que causaban las secreciones digestivas, como el ácido gástrico y las pepsinas (de ahí su nombre), y el tratamiento principal era el uso de antiácidos. En 1971, Sir James Black identificó un subti-

po de receptores para histamina (receptores H₂) que parecían ser el principal mediador de la secreción ácida gástrica, por lo que los antagonistas de este receptor ofrecieron un tratamiento más seguro y efectivo. No fue sino hasta el decenio de 1980 en que la patogenia de la úlcera péptica se centró en el desequilibrio entre factores agresores de la mucosa gástrica (ácido, pepsina) y factores protectores de ésta (prostaglandinas, moco, flujo sanguíneo, producción de bicarbonato); sin embargo, estudios posteriores demostraron que las alteraciones de la secreción acidogástrica descrita en pacientes con úlcera péptica pueden ser consecuencia directa de la infección por *Helicobacter pylori*. En 1982, Warren y Marshall aislaron un organismo espiral productor de ureasa (posteriormente identificado como *Helicobacter pylori*) en la interfase entre el epitelio gástrico y el gel mucoso, el cual parecía mostrar una alta correlación con gastritis antral así como con úlceras duodenal y gástrica.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS

La mucosa gástrica, con algo menos que un milímetro de espesor, es la estructura más interior de la pared del estómago; recubre por dentro la muscular que se encuentra separada por la submucosa, en la que discurren los vasos sanguíneos. La mucosa gástrica está constituida por el epitelio superficial (que incluye glándulas y criptas), la lámina propia (tejido conjuntivo muy vascularizado e innervado) y la *muscularis mucosae*.

Desde el cardias hasta el píloro, el epitelio superficial recubre tres partes funcionalmente distintas del estómago: 1) cardias, en cuya profundidad existen células productoras de moco; 2) *fundus* y cuerpo, que comprende células parietales u oxínticas secretoras de ácido clorhídrico, y células principales secretoras de pepsinógeno; 3) región del antro pilórico, con células productoras de moco y células D productoras de somatostatina.

Se calcula que las células parietales en el hombre joven representan un tercio de la masa mucosa y que son capaces de producir 30 a 35 meq de iones hidrógeno (H⁺) por hora. Por cada ion H⁺ secretado a la luz del estómago se libera un ion bicarbonato a la circulación gástrica venosa (marea alcalina). La secreción de iones H⁺ se efectúa a través de la bomba de protones (H⁺, K⁺-adenil trifosfatasa), la cual se encuentra en la membrana micropilosa apical y en el aparato tubulovesicular de la célula parietal.

Las hormonas antrales o gastrinas desempeñan una considerable función en la estimulación de la secreción gástrica por su expresión basal o la relacionada con la ingestión de alimentos. La gastrina existe en el antro y en el plasma con formas moleculares diferentes, y los heptadecapéptidos extraídos por Gregory y Tracy en 1964 (G-17) son los más abundantes en el antro (90%).

La lámina propia contiene fibras de colágena agrupadas, numerosos capilares sanguíneos y linfáticos, así como fibras nerviosas; entre todas estas estructuras se encuentran mastocitos (poseedores de histamina) en estrecha proximidad con las células parietales. La histamina es un potente estimulador de la secreción acidogástrica y se libera por la acción de la gastrina y la actividad colinérgica a través del monofosfato de adenosina (AMP).

El principal estímulo fisiológico de la secreción ácida es la ingestión de alimentos; la regulación de la secreción ácida del estómago se divide tradicionalmente en tres fases:

- Fase cefálica: comprende componentes corticales e hipotálamicos gobernados por activación vagal.
- Fase gástrica: estimulación de receptores químicos y mecánicos de la pared gástrica.
- Fase intestinal: liberación de pequeñas cantidades de gastrina y otros péptidos que estimulan la secreción ácida ante la presencia de alimento en el intestino delgado proximal.

La secreción ácida basal o interdigestiva se considera una cuarta fase, pero no se relaciona con la ingestión de alimentos; alcanza un máximo de secreción alrededor de las 24 horas y un mínimo a las siete horas.

La estimulación vagal aumenta la secreción acidogástrica por vía colinérgica a las células parietales, lo que favorece la liberación de gastrina con disminución del umbral de respuesta de las células parietales

La somatostatina disminuye la secreción acidogástrica inhibiendo la secreción de gastrina y la liberación de histamina. Otros péptidos que disminuyen la secreción acidogástrica son el péptido inhibidor gástrico, el péptido intestinal vasoactivo, el enteroglucagon, la neurotensina, el péptido Y y la urogastrona.

Los pepsinógenos constituyen las proenzimas inactivas de las pepsinas y se activan a pH bajos (menores de 4.6); en la mucosa gástrica se han identificado varias fracciones proteolíticas distintas. Estas fracciones pueden dividirse en pepsinógenos del grupo I o A y pepsinógenos del grupo II o C; ambos grupos se han descubierto en el plasma y los del grupo I en la orina.

La mayor parte de los agentes que estimulan la secreción ácida lo hacen también en la secreción de pepsinógeno; sin embargo, la secretina inhibe la secreción ácida, pero estimula la secreción de pepsinógeno. Las tasas sanguíneas de los pepsinógenos del grupo I al parecer se correlacionan de manera directa con el estado de la masa de la célula parietal.

Las células parietales también secretan factor intrínseco, no intervienen en los fenómenos digestivos pero tienen importancia fundamental en la absorción de la vitamina B₁₂.

Cierta cantidad de proteínas procedentes del plasma (albúmina, globulinas) atraviesan la mucosa gástrica, las cuales también pueden sintetizar IgA.

Por otro lado, hay factores protectores de la mucosa gástrica. El moco gástrico se secreta por estimulación irritativa, normalmente en forma constante por las células epiteliales mucosas y se solubiliza por las pepsinas; actúa como una capa de agua sin remover que lentifica la difusión de los iones y que resulta impermeable para las macromoléculas. El espesor del moco se incrementa por la acción de prostaglandinas E y es deteriorado por la acción de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Las células epiteliales gástricas no parietales secretan iones bicarbonato a la barrera de moco y actúan en forma conjunta como un tapón; la secreción de bicarbonato es estimulada por calcio, prostaglandinas E y F, y agentes colinérgicos, y es inhibida por acción de AINE, acetazolamida, agentes adrenérgicos alfa y etanol.

En la mucosa gástrica abundan numerosas prostaglandinas endógenas, que además de estimular la producción de moco y bicarbonato participan en el mantenimiento del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, en la integridad de la barrera mucosa del estómago y promueven la renovación de las células epiteliales.

Úlcera duodenal

De las úlceras duodenales curadas, 60% recidivan a un año y 80% a dos años; 95% se encuentran en la primera porción del duodeno y 90% en los primeros 3 cm

La incidencia de úlcera duodenal varía según el sitio, el sexo y la edad. Se estima una prevalencia aproximada de 6 a 15% en la población general. La úlcera duodenal es más común que la gástrica, tanto en varones como en mujeres, y la relación actual es de 1:1. Su mayor frecuencia es alrededor de los 40 años de edad. La evolución natural sin tratamiento es la curación o recidiva. Alrededor de 60% de las úlceras duodenales curadas recidivan a un año y 80% a dos años; 95% se encuentran en la primera porción del duodeno y 90% en los primeros 3 cm. Su etiología consiste en desequilibrio entre los factores agresores y protectores de la mucosa, donde *H. pylori* desempeña una función muy importante.

Después del descubrimiento de *H. pylori* en 1982, los estudios tempranos demostraron que la presencia de este microorganismo tenía una alta correlación con gastritis antral, así como úlcera duodenal y gástrica, y que la erradicación de este germen eliminaba las recurrencias; posteriormente se ha relacionado la infección por *H. pylori* con reflujo gastroesofágico así como neoplasias malignas del estómago (linfoma). Al parecer la infección por este microorganismo es un requisito previo para que ocurra úlcera duodenal en ausencia de otros factores predisponentes, como uso de AINE o el síndrome de Zollinger-Ellison, con una correlación de 95 a 100%; sin embargo, otros estudios han demostrado que sólo 15 a 20% de las personas con *H. pylori* tendrán úlcera, por lo que hay otros factores implicados, como las características del huésped, la variabilidad de las cepas, así como la participación de otros aspectos patogénicos.

Helicobacter pylori es un bacilo gramnegativo espiral microaerófilo con cuatro a ocho flagelos unipolares. Se encuentra en las partes profundas de la capa de gel de

Sólo 15 a 20% de los pacientes con *H. pylori* tienen úlcera, por lo que hay otros factores implicados, como características del huésped, variabilidad de las cepas y otros factores patógenos

moco que reviste la mucosa gástrica y se adhiere a la superficie de las células epiteliales gástricas, pero no invade la mucosa. Coloniza la mucosa gástrica y ataca a los receptores de las células epiteliales. Los principales factores que permiten la colonización son ureasa, que hidroliza la urea en amonio y neutraliza el ácido; su gran movilidad por medio de flagelos; los diversos aspectos de adherencia (adhesinas lipoproteínicas, el grupo sanguíneo de Lewis fijador de ácido siálico y hemaglutininas); su gran capacidad de adquirir hierro y su respuesta al estrés (como destoxificación de radicales libres de oxígeno, baja actividad antigénica de lipopolisacárido y proteasas que bloquean la acción de IgA).

Helicobacter pylori puede causar daño directo a la mucosa por factores como ureasa, citotoxina vacuolizante, citotoxina asociada a gen A (Cag a), lipopolisacáridos y hemolisinas. El amonio generado por acción de la ureasa por sí mismo no es tóxico, y el daño se debe a generación de iones OH^- generados por equilibrio con el agua; tal vez el amonio interfiera en la difusión retrógrada normal de H^+ a través de la mucosa gástrica.

Los genes de la citotoxina vacuolizante se encuentran en todas las cepas de *H. pylori*, pero sólo 50% de las cepas la excretan y ocasionan la mayor patogenicidad. En cepas de *H. pylori* de pacientes con manifestaciones clínicas importantes (virulencia marcada) se ha detectado en forma significativa la presencia del gen Cag a y la expresión de esta proteína. Los lipopolisacáridos inducen la producción de pepsinógeno y modifican las características del moco. En trabajos recientes, en regiones del DNA en el cromosoma de *H. pylori* (isla patogénica que es única para algunas cepas) se identificaron dos productos génicos llamados provisionalmente pie A y pie B, los cuales promueven la producción de citocinas.

Por otra parte, la ureasa puede activar monocitos y polimorfonucleares, y reclutar células inflamatorias, lo cual sugiere que el daño histológico causado por la ureasa es resultado de su interacción con células que causan la inflamación celular.

Resulta difícil establecer su epidemiología; la prevalencia varía sustancialmente dependiendo del estado socioeconómico, con mayor tasa de infección en países subdesarrollados y por lo general en la niñez. Algunas estimaciones sugieren que la infección por esta bacteria afecta a cerca de la mitad de la población mundial. Se ha implicado como modo de transmisión la vía fecal-oral; sin embargo, no se ha demostrado *H. pylori* vivo en heces, en forma oral-oral por haberse encontrado DNA homólogo en la boca, y por vía gástrica-oral relacionada con mayor incidencia en endoscopias. Se ha descubierto que varios miembros de una familia son afectados, lo cual apoyaría la posible transmisión; sin embargo, en ocasiones no se trata de la misma cepa, por lo que también implicaría cierta susceptibilidad genética.

H. pylori puede causar daño directo a la mucosa por factores como ureasa, citotoxina vacuolizante, citotoxina asociada a gen A (Cag a), lipopolisacáridos y hemolisinas

Úlcera gástrica

La úlcera gástrica tiene mayor incidencia en el sexto decenio de vida, con discreta mayoría en varones (1.1:1). Hay menor prevalencia en relación con la úlcera duodenal; sin embargo, en estudios de necropsia ha sido similar, lo que reflejaría que en la úlcera gástrica los síntomas pueden pasar inadvertidos. Los pacientes con úlcera gástrica presentan tasas de secreción ácida normales o disminuidas en comparación con controles no ulcerosos. La aclorhidria es rara en la úlcera gástrica benigna. Alrededor de 10% de los sujetos con úlcera gástrica también tienen úlcera duodenal, y en estos casos el patrón de secreción ácida es similar al de los individuos con esta última. Cada vez se relaciona más la úlcera gástrica no asociada a AINE con *H. pylori* (75 a 85 por ciento).

La concentración de gastrina sérica es ligeramente superior a lo normal en una proporción importante de pacientes, lo cual refleja disminución de la secreción ácida. La úlcera gástrica se relaciona con vaciamiento gástrico retardado y regurgitación del contenido duodenal, y se supone que los AINE ocasionan 20 a 25% de los casos.

Alrededor de 10% de los pacientes con úlcera gástrica también padecen úlcera duodenal, con un patrón de secreción ácida similar al de los pacientes con úlcera duodenal

CUADRO CLÍNICO

La úlcera péptica suele presentarse como dolor epigástrico en conjunto con un grupo de síntomas conocidos como dispepsias (náuseas, vómito, pirosis, eructos). En términos

generales, la exploración física no es útil en la úlcera péptica no complicada. La presencia de dolor epigástrico a la palpación, con hiperestesia, es un dato poco sensible e inespecífico (cuadro 108-1).

DIAGNOSTICO

H. pylori por lo regular se diagnostica al realizar la endoscopia alta mediante una prueba rápida de ureasa y evaluación histológica o cultivo positivo

La úlcera péptica se diagnostica por endoscopia. La serie esofagogástrica con doble contraste es bien tolerada, incluso por sujetos en mal estado; sin embargo, la radiografía deja pasar por alto hasta 20% de las úlceras pépticas. La endoscopia es más precisa y permite tomar biopsias dirigidas y citología. Actualmente, por su importante relación con infección por *H. pylori* es importante descartar la presencia de este germen, principalmente si el paciente no tiene el antecedente de haber ingerido AINE. *H. pylori* por lo regular se diagnóstica al mismo tiempo que se realiza la endoscopia alta mediante una prueba rápida de ureasa y evaluación histológica o cultivo positivo (cuadro 108-2). Se recomienda realizar tres biopsias con ureasa en una de ellas. Una prueba de ureasa positiva tiene alta predicción de infección por *H. pylori* y no se requiere histología. Debido a que la sensibilidad de esta prueba es sólo de 90%, son importantes la valoración histológica y las tinciones especiales para *H. pylori* cuando la prueba es negativa; si a esto se agrega que la sensibilidad de la prueba rápida de ureasa disminuye cuando hay sangre en la luz intestinal, entonces la prueba será falsa negativa en forma más común en los casos en que hay hemorragia; en esas situaciones las alternativas diagnósticas serían la prueba serológica y la prueba de urea en el aliento.

TRATAMIENTO

Se ha demostrado notable reducción de la recurrencia de úlcera péptica por un periodo de 12 meses luego de erradicar *H. pylori*

En numerosos estudios se ha demostrado notable reducción de la recurrencia de úlcera péptica durante un periodo de 12 meses después de la erradicación de *H. pylori*. La

Cuadro 108-1. Manifestaciones clínicas de la úlcera gástrica y de la úlcera duodenal

Manifestación clínica	Úlcera gástrica (%)	Úlcera duodenal (%)	Dispepsia "no ulcerosa" (%)
<i>Características del dolor:</i>			
Localización primaria			
Epigastrio	67	61-68	52-73
Hipocondrio derecho	6	7-17	4
Hipocondrio izquierdo	6	3-15	5
Irradiación al dorso	34	20-31	24-28
Con frecuencia intenso	68	53	37
Dolor tipo retortijón	13	16	6
En racimo (episódico)	16	56	35
Presentación nocturna	32-43	50-88	24-32
30 minutos después de comer	20	5	32
Se exacerba con los alimentos	24	10-40	45
Mejora con los alimentos	2-48	20-63	4-32
Sin relación con alimentos	22-53	21-49	22-65
Mejora con álcalis	36-87	39-86	26-75
Anorexia	46-57	25-36	26-36
Pérdida de peso	24-61	19-45	18-32
Náuseas	54-70	49-59	43-60
Vómito	38-73	25-57	26-34
Pirosis	19	27-59	28
Eructos	48	59	60

Modificado de Solí AH. Duodenal ulcer peptic. En: Sleisenger MH, Fordtran JS (ed). Gastrointestinal diseases. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1983;625.

Cuadro 108-2. Métodos diagnósticos en infección por *H. pylori*

Antes de terapéutica antimicrobiana	Después de terapéutica antimicrobiana
<i>Pruebas no invasivas</i>	<i>Indicaciones dependientes de:</i>
Serología	Gravedad de la enfermedad
Prueba de urea en aliento	Eficacia de la terapéutica a la expectativa
<i>Pruebas invasivas</i>	Persistencia de los síntomas
Prueba rápida de ureasa en tejido	<i>La vigilancia endoscópica no es necesaria</i>
(si es negativa, histología y cultivo)	Prueba de urea en aliento
Histología (tinciones especiales)	(uno a tres meses después de terminar la terapéutica)
Cultivo	Serología (cuatro meses postratamiento)
	<i>Vigilancia endoscópica necesaria</i>
	Prueba rápida de ureasa + histología
	Histología y cultivo
	Prueba de urea en aliento (sangrado)

reducción de la recidiva posterior a tratamiento exitoso contra *H. pylori* en la úlcera duodenal es sustancialmente bueno después de seguimiento por un año. La úlcera gástrica secundaria a infección por *H. pylori* ha mostrado disminución de la recurrencia y curación mediante tratamiento contra este microorganismo; se ha informado relación del desarrollo de úlcera gástrica en pacientes con ingestión crónica de AINE asociada a infección por *H. pylori*. El hecho es que la enfermedad ulcerosa péptica es actualmente curable con profundas implicaciones, tanto económicas como en el estilo de vida del paciente. La demostración para aplicar tratamiento contra *H. pylori* en pacientes con enfermedad ulcerosa péptica relacionada es que luego de la erradicación de *H. pylori* desaparecen los síntomas y se evitan las recidivas hasta en 95% de los casos. Se ha observado alta incidencia de infección por *H. pylori* en pacientes que presentan complicaciones, como hemorragia y perforación, aunque el mayor factor predisponente de complicaciones es el uso concomitante de AINE. Los datos revelados por los estudios de población manifiestan una gran relación entre *H. pylori* y gastritis atrófica, lo cual se conoce como precursor de cáncer gástrico; al erradicar *H. pylori* se observa regresión y se altera el curso de la gastritis atrófica. Se ha comunicado que 95% de los linfomas MALT de bajo grado de malignidad se asocian a *H. pylori*; en la literatura incluso hay datos de regresión de estos linfomas con terapéutica contra *H. pylori*.

La finalidad del tratamiento de las úlceras pépticas es disminuir la sintomatología, promover la curación rápida de la úlcera, y evitar recidivas y complicaciones.

La dieta que se recomienda en estos pacientes es sin grasas y sin irritantes; se sugiere al paciente que evite el consumo de cafeína y alcohol por su acción en la secreción gástrica; sin embargo, no hay pruebas que demuestren que una dieta blanda tenga efecto sobre la secreción gástrica o acelere la curación.

En pacientes en quienes se asocie la ingestión de AINE es imprescindible suspender su consumo. En la actualidad no son muy recomendados los antiácidos; sin embargo, tienen importantes ventajas, como su bajo costo, mejoría rápida aunque transitoria de los síntomas y que promueven la curación. No obstante, ocurren complicaciones secundarias en pacientes con ingestión crónica y masiva de estos productos, y no se ha observado que tengan efecto alguno para evitar recidivas.

Hasta hace poco tiempo, los fármacos más utilizados en la mejoría de los síntomas por su eficacia, costo accesible y pocos efectos secundarios eran los bloqueadores de los receptores H₂. La tasa de curación de la úlcera péptica es similar a la de los antiácidos, pero al parecer ofrecen una buena opción como dosis de mantenimiento para disminuir las recidivas de la enfermedad ulcerosa.

Aunque los anticolinérgicos (que bloquean los receptores muscarínicos de acetilcolina con disminución de la secreción ácida) y las prostaglandinas, en especial E₁ y E₂ (que disminuyen la secreción ácida basal e incrementan la resistencia del moco), han demostrado efectividad, no se utilizan en el tratamiento de la úlcera péptica por sus indeseables e importantes efectos secundarios.

Entre los agentes citoprotectores se utiliza sucralfato, el cual tiene adecuada acción sobre los síntomas, logra la curación y hay pocos efectos secundarios debido a que su

Cuadro 108-3. Modalidades terapéuticas en la úlcera péptica y en la erradicación de *H. pylori***Tratamientos aprobados por la FDA**

Omeprazol, 40 mg/día + claritromicina, 500 mg c/8 h por dos semanas, posteriormente omeprazol, 20 mg/día por dos semanas
 Ranitidina-citrato de bismuto, 400 mg c/12 h + claritromicina, 500 mg c/8 h, posteriormente ranitidina-citrato de bismuto, 400 mg/12 h por dos semanas
 Citrato de bismuto, 120 mg c/6 h + metronidazol, 500 mg c/8 h + tetraciclinas, 500 mg c/6 h por dos semanas + bloqueadores H₂ por cuatro semanas
 Lansoprazol, 30 mg/día + amoxicilina, 1 g/día + claritromicina, 500 mg c/12 h por dos semana*.

Tratamientos en evaluación

Omeprazol, 20 mg/día + amoxicilina, 1 g c/8 h + claritromicina, 500 mg c/12 h por dos semanas
 Omeprazol, 20 mg/día o lansoprazol, 30 mg/día + metronidazol, 500 mg c/8 h + claritromicina, 500 mg c/12 h por dos semanas
 Ranitidina-citrato de bismuto, 400 mg c/12 h + amoxicilina, 1 g c/8 h + claritromicina, 500 mg c/12 h por dos semanas
 Ranitidina-citrato de bismuto, 400 mg c/12 h + metronidazol, 500 mg c/8 h + claritromicina, 500 mg c/12 h por dos semanas

Los inhibidores específicos de la bomba de protones son potentes inhibidores de la secreción ácida y se recomiendan para tratamiento de úlcera duodenal, esofagitis por reflujo y estados donde esté incrementada la secreción de ácido gástrico; se recomiendan en el tratamiento de las úlceras pépticas para erradicar *H. pylori*

La tasa de erradicación de *H. pylori* con los esquemas aceptados por la FDA es cercana a 90% a un año: la terapéutica dual de omeprazol + claritromicina es de 71%; la asociación con amoxicilina es de 52%

absorción es prácticamente nula; sin embargo, las recidivas observadas son elevadas y se recomienda principalmente en las úlceras o la inflamación gástrica secundaria a redujo gastrobiliar. Los compuestos con bismuto coloidal promueven la cicatrización de la úlcera y la protegen de la acción del ácido y la pepsina; se fijan al gel de moco y evitan la difusión de iones H⁺; también se ha demostrado que actúan contra *H. pylori*, aunque como monoterapia sólo presentan una tasa de erradicación de 18.6% (cuadro 108-3).

Los inhibidores específicos de la bomba de protones (H⁺, K⁺-ATPasa) son potentes inhibidores de la secreción ácida; estos compuestos se recomiendan en el tratamiento de úlcera duodenal, esofagitis por reflujo y estado donde se encuentre incrementada la secreción de ácido gástrico. En las úlceras pépticas se recomiendan para tratamiento de erradicación de *H. pylori* (cuadro 108-3).

La tasa de erradicación de *H. pylori* con los esquemas aceptados por la FDA es cercana a 90% a un año: mediante terapéutica dual de omeprazol + claritromicina es de 71%; la asociación con amoxicilina es de 52%. Algunos grupos han informado la asociación de inhibidor de la bomba de protones a tratamiento convencional con bismuto por una semana, con tasa de curación de 98%; sin embargo, deberá seguirse valorando para clasificar la utilidad de esquemas cuádruples a corto plazo.

En la actualidad se desarrolla una vacuna oral para prevenir la infección por *H. pylori*, y además se propone que en presencia de infección por *H. pylori* en forma conjunta con el tratamiento antimicrobiano habría una tasa de curación cercana a 100 por ciento.

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

Lo más característico en los pacientes con este síndrome (gastrinoma) es la agresividad de la úlcera péptica con recaídas sintomáticas frecuentes complicadas por hemorragia y perforación. Sin embargo, algunos pacientes sin úlcera activa solicitan atención médica por síntomas de esofagitis por reflujo, diarrea crónica o molestias consecutivas al tumor local o metastásico. La presencia de síndrome de Zollinger-Ellison es sugerida por antecedentes familiares importantes de úlcera, alteraciones endocrinas compatibles con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1, diarrea crónica, recurrencia sintomática rápida, úlceras múltiples o úlceras pépticas recurrentes posoperatorias.

LECTURAS RECOMENDADAS

Asaka M, Takeda H, Sugiyama T, Kato M. What role does *Helicobacter pylori* play in gastric cancer? *Gastroenterology* 1997;113:56S-60S.

- Boer W. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Scand J Gastroenterol 1997;32 Suppl 223:35-42.
- Cave D. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. Am J Med 1996;100:12S-18S.
- Cutler A. Testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. Am J Med 1996;100:35S-41S.
- Czinn S. What is the role for vaccination in *Helicobacter pylori*? Gastroenterology 1997;113:149S-153S.
- Eppl H, Kirshtein F, Bojarski C, Frege J, Fromm M, Riecken E, Schulze J. C-urea breath test in *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication. Scand J Gastroenterol 1997;32:3Ü8-14.
- Hopkins R. Current FDA-approved treatments for *Helicobacter pylori* and the FDA approval process. Gastroenterology 1997;113:126S-130S.
- Howden C. Clinical expressions of *Helicobacter pylori* infection. Am J Med 1996;100:27S-34S.
- Hunt R. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. Am J Med 1996;100:42S-51S.
- Laine L. *Helicobacter pylori* and complicated ulcer disease. Am J Med 1996;100:52S-59S.
- Lee J, O'Morain C. Who should be treated for *Helicobacter pylori* infection? A Review of Consensus Conference and Guidelines. Gastroenterol 1997;113:99S-106S.
- Mobley H. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: Strain heterogeneity and virulence. Am J Med 1996;100:2S-11S.
- NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994;272:65-9.
- Peina D. Ulcerogenesis: Integrating the roles of *Helicobacter pylori* and acid secretion in duodenal ulcer. Am J Gastroenterol 1997;92:8-13.
- Weber D, Dimopoulos M, Anandu D, Pugh W, Steinbach G. Regression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*? Gastroenterol 1997;113:149S-153S.

109 ■ Absorción intestinal deficiente

Antonio González Chávez
Ma. Guadalupe Castro Martínez

DEFINICIÓN

El síndrome de absorción intestinal deficiente es el conjunto de síntomas y signos que ocurren como consecuencia de un defecto en la absorción de los productos de la digestión. Esta alteración puede afectar no sólo las fuentes principales de calorías, como carbohidratos, grasas y proteínas, sino también agua, electrolitos, calcio, magnesio, vitaminas hidrosolubles y liposolubles, minerales, hierro, ácido fólico, vitamina B₁₂ y algunos oligoelementos, como el zinc.

CAUSAS

Las causas del síndrome son numerosas (cuadro 109-1). De manera general pueden dividirse en dos grandes grupos:

1. Padecimientos que producen trastornos en la digestión de los alimentos, fundamentalmente de origen pancreático o por falta de excreción de las sales biliares.
2. Padecimientos que ocasionan trastornos de absorción por una alteración anatómica o funcional del intestino delgado.

Para que las sustancias nutritivas sean absorbidas se requiere que los alimentos hayan sido sometidos a los procesos de hidrólisis enzimática, y así serán degradados a elementos más simples, como aminoácidos en el caso de las proteínas, monosacáridos en el de los carbohidratos, ácidos grasos y glicerol en el de las grasas. En consecuencia, los defectos de la digestión ocasionan alteración en la absorción, como sucede en la pancreatitis crónica.

Cuadro 109-1. Causas de absorción intestinal deficiente

Insuficiencia pancreática	Lesión parietal del intestino delgado
Pancreatitis crónica	Enfermedad celiaca
Fibrosis quística	Enfermedad de Crohn
Resección pancreática	Enfermedad de VWhipple
Carcinoma de páncreas	linfoma difuso intestinal
Sobrepoblación bacteriana	Amiloidosis
Asa ciega	Gastroenteritis eosinofílica
Estenosis	Hipogammaglobulinemias
Divertículos intestinales múltiples	Dermatitis herpetiforme
Alteraciones motoras del intestino	Abetalipoproteinemia
Enfermedades hepáticas	Esprue tropical
Obstrucción extrahepática	Isquemia crónica intestinal
Colestasis intrahepática	Enteritis regional
Enfermedad hepatocelular	Tuberculosis
Gastrectomía con gastroeyunoanastomosis	Obstrucción linfática
Endocrinopatías	linfangiectasia intestinal
Enfermedad de Zollinger-Ellison	Enfermedad de VWhipple
Enfermedad de Addison	linfomas
Hipoparatiroidismo	Disminución del área de absorción
Hipertiroidismo	Resecciones del intestino delgado
Mastocitosis sistémica	Fístulas intestinales
Carcinoma	Enfermedades parasitarias
Diabetes mellitus	<i>Ciardia lamblia</i>
	<i>Strongyloides stercoralis</i>
	<i>Isospora belli</i>
	Medicamentos
	Neomicina
	Colchicina
	Colestiramina
	PAS

La absorción es adecuada si hay integridad anatómica y funcional del intestino delgado. Cualquier alteración a este nivel condiciona un defecto en la absorción, por ejemplo: enfermedad celiaca y esprue tropical.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con síndrome de malabsorción intestinal pueden tener síntomas de absorción deficiente de todos los nutrientes, o de una sustancia específica, en especial vitaminas D y K, hierro o ácido fólico

Los pacientes con síndrome de absorción intestinal deficiente pueden presentar síntomas de absorción deficiente de todos los nutrientes, o bien de una sustancia específica, en especial vitaminas D y K, hierro o ácido fólico. En el caso típico el paciente manifiesta diarrea y pérdida de peso, con evacuaciones abundantes, espumosas y fétidas que flotan en el sanitario, con gotas de grasa. Lo más característico en el examen físico es que hay signos de pérdida de peso, desgaste muscular, deshidratación o deficiencias nutricias específicas; puede haber hipotensión y pulso lento, palidez, atrofia de la piel, equimosis, glositis y edema periférico. El abdomen puede ser protuberante con asas intestinales distendidas y visibles (cuadro 109-2).

DIAGNOSTICO

Para estudiar a un enfermo en el que se sospecha el síndrome es recomendable seguir los siguientes pasos:

- Establecer la presencia del síndrome.
- Definir la deficiencia nutricia existente (determinación de electrolitos, proteínas, colesterol, carotenos séricos, tiempo de protrombina, biometría hemática, ácido fólico, vitamina B₁₂, hierro).

Cuadro 109-2. Manifestaciones clínicas del síndrome de absorción intestinal deficiente

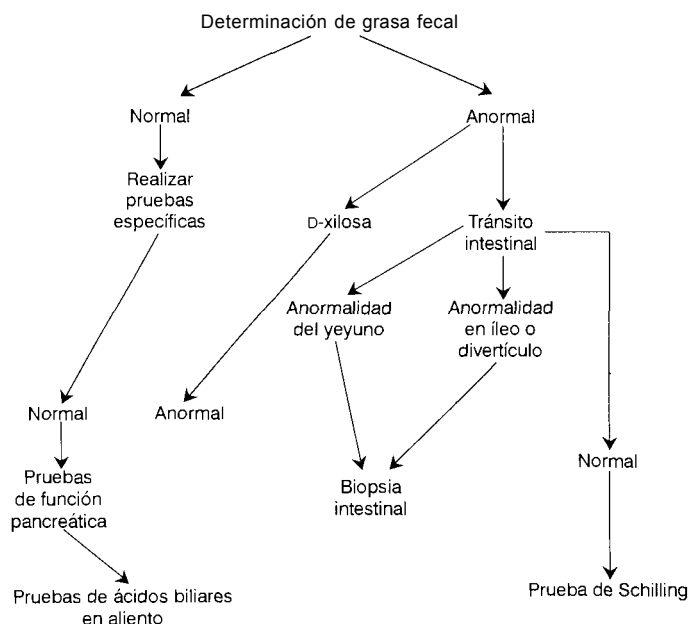
Pérdida de peso	Calorías
Esteatorrea	Grasa
Diarrea	Ácidos grasos hidroxilados
	Ácidos biliares
Meteorismo	H ₂ O, H ₂ , CO ₂ , metanol
Anemia	Hierro, vitamina B ₁₂
	Ácido fólico
Edema	Proteínas
Tetania	Calcio, magnesio
Osteoporosis	Calcio, proteínas
Intolerancia a la leche	Lactosa
Diátesis hemorrágica	Vitamina K
Ceguera nocturna	Vitamina A
Queilosis	Complejo B

- Determinar las causas del síndrome.
- Instituir la terapéutica pertinente.
- Vigilar en forma estrecha para corroborar que su respuesta al tratamiento y el curso clínico sean satisfactorios.

En la figura 109-1 se presenta un algoritmo para realizar el método diagnóstico como complemento al interrogatorio cuidadoso y la exploración física minuciosa.

El primer paso general en todo paciente con sospecha de absorción intestinal deficiente consiste en determinar si existe o no esteatorrea. Si la excreción de grasa fecal se encuentra elevada, el siguiente estudio debe ser del tránsito intestinal y la prueba de la D-xilosa con el fin de determinar el estado funcional y estructural del intestino delgado. Si se detecta disminución en la absorción de la D-xilosa deberá efectuarse biopsia intestinal.

El tránsito intestinal en muchas ocasiones proporciona información inespecífica de absorción deficiente, como dilatación, engrosamiento de los pliegues, segmentación,


Fig. 109-1. Metodología de estudio del síndrome de malabsorción intestinal.

floculación y aglomeración de las asas intestinales. En otras ocasiones la información puede ser específica, como en los casos de fístulas enteroentéricas, divertículos, escleroderma, estenosis, asas ciegas, etcétera.

La biopsia intestinal es de gran ayuda para valorar a estos pacientes. En algunas enfermedades hay alteraciones histológicas características, como en la enfermedad de Whipple, en la abetalipoproteinemia o el linfoma intestinal. En otro grupo de enfermedades ocurren alteraciones histológicas semejantes, como en la enteropatía por gluten o el esprue tropical, en donde el diagnóstico diferencial sólo puede hacerse con la respuesta al tratamiento o la evolución. Si la biopsia intestinal es normal, la sobrepoblación bacteriana puede ser la causa de la excreción anormal de grasa y de la alteración de la prueba de xilosa. En estos casos se deben realizar pruebas especiales que valoren la función del íleon (prueba de aliento con ácidos biliares y prueba de Schilling). Si es posible, se realizará aspirado intestinal, por lo general de yeyuno, y cultivo en busca de anaerobios.

Si durante el tránsito intestinal hay anomalías en el yeyuno, es razón suficiente para efectuar biopsia intestinal.

Una vez identificada la causa, la terapéutica debe estar encaminada hacia el trastorno que la condicionó. Así, en la enfermedad celíaca se eliminarán de la dieta todos los alimentos que contengan gluten (trigo, cebada, centeno y avena). El esprue tropical mejora al administrar ácido fólico, vitamina B₁₂, hierro y una dieta rica en proteínas y escasa en grasas, y con la administración de antibióticos de amplio espectro, como las tetraciclinas, durante dos a cuatro semanas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Brasitus TA, Sitrin MD. Intestinal malabsorption syndrome. *Aun Rev Med* 1990;41:339-344.
 Goggins M, Kellether D. Celiac disease and the other nutrient related injuries to the gastrointestinal tract. *Ara J Gastroenterol* 1994;89:S2-S6.
 Perera DR, Weinstein WM, Rubin CE. Small intestinal biopsy. *Human Pathol* 1975;6:157-160.

110 ■ Enfermedad vascular del intestino

Martín A. Herrera Cornejo
Raúl López Ledezma

DEFINICIÓN

La isquemia intestinal es resultado de la interrupción total o parcial del riego sanguíneo, lo cual conduce a una amplia variedad de cambios patológicos macroscópicos y microscópicos que dependen del grado y duración de la isquemia, su naturaleza oclusiva o no oclusiva, el sitio de la oclusión y los cambios secundarios relacionados con la invasión bacteriana.

HISTORIA NATURAL (EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA)

Las alteraciones vasculares intestinales pueden ser de origen arterial o venoso y se pueden clasificar en agudas y crónicas

Las alteraciones vasculares intestinales pueden ser de origen arterial o venoso, y por el tiempo de evolución se pueden clasificar en agudas y crónicas. Es importante recordar que el intestino está protegido contra la isquemia por su circulación colateral abundante.

te, lo cual le permite una oxigenación adecuada con sólo 20 a 25% del flujo sanguíneo normal.

Además del daño isquémico que lleva a la necrosis de los tejidos, en el último decenio se han analizado las consecuencias secundarias al fenómeno de reperfusión. Es innegable que se requiere restablecer el flujo sanguíneo para mejorar los tejidos isquémicos, ya que esto facilita tanto la regeneración de la carga celular como la eliminación de los metabolitos tóxicos; paradójicamente, la reperfusión de los tejidos isquémicos da lugar a una serie de acontecimientos perjudiciales.

PRONOSTICO

Hasta 1980 se había informado sobre tasas de mortalidad de 70 a 90% con los métodos tradicionales de diagnóstico y tratamiento; sin embargo, el criterio, así como la implantación de nuevas tecnologías para valorar la viabilidad del intestino isquémico, han disminuido las tasas de morbilidad.

FACTORES DE RIESGO

Se han descrito diversos factores predisponentes, algunos de los cuales se mencionan enseguida.

Los factores de riesgo consisten en arritmias auriculares, enfermedad valvular cardíaca, tratamiento con digoxina o diuréticos y aterosclerosis

Embolia arterial

Embolia previa, fibrilación auricular, cardiopatía reumática, válvulas protésicas, infarto miocárdico reciente, cateterización cardíaca (15 a 40 por ciento).

Trombosis arterial

Aterosclerosis, disección aórtica, vasculitis, estados hipercoagulables, deshidratación (15 a 65 por ciento).

Trombosis venosa

Embarazo, uso de anticonceptivos hormonales, carcinoma, policitemia, coagulopatías, deficiencia de proteínas C o S, deshidratación, hipertensión portal, síndrome de Budd-Chiari, choque, insuficiencia cardíaca congestiva, obstrucción intestinal, escleroterapia, cirugía abdominal (2 a 20 por ciento).

Vasospasmo

Deshidratación, choque, insuficiencia cardíaca, taponamiento cardíaco, diálisis, uso de digitálicos, agonistas adrenérgicos alfa, antagonistas adrenérgicos beta, vasopresina, cocaína (5 a 25 por ciento).

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor parte de los casos ocurren en la edad geriátrica; se ha determinado que la afección arterial es la más frecuente, pues aparece en 30 a 80% de las situaciones, en tanto que la afección venosa representa menos de 20% de la totalidad. La arteria afectada con mayor frecuencia es la mesentérica superior.

FISIOPATOLOGIA

El daño isquémico a órganos mesentéricos es resultado de afección por hipoxia y por reperfusión. Durante los periodos de hipoxia se acumulan oxidasa de xantina, hipoxan-

Los fenómenos que causan lesión son daño inicial por hipoxia y de reperfusión

tina y xantina. Cuando hay oxígeno en exceso (durante la reperfusión) se generan radicales libres superóxido y una cascada, la cual conduce finalmente a daño microvascular y celular parenquimatoso subsecuente. Asimismo, los factores tóxicos lumenales, como ácido clorhídrico, sales biliares, proteasas y otras enzimas digestivas, alcanzan el microambiente local y la circulación portal a través de grietas en la barrera de células epiteliales intestinales, lo que incrementa el daño causado por hipoxia, reperfusión o por ambas. Las concentraciones elevadas de endotoxinas y exotoxinas (procedentes de bacterias intraluminales) entran en contacto con superficies mucosas lesionadas y aumentan el daño local debido a que desencadenan la cascada inflamatoria. Los mecanismos de contención local son rebasados y permiten que las bacterias, las toxinas y los mediadores ingresen a la circulación sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los datos clínicos que desencadenan la isquemia intestinal lamentablemente no siempre orientan a que el clínico piense en el diagnóstico con certeza. En 75 a 98% de los pacientes aparece dolor abdominal agudo de intensidad, naturaleza y localización variables. La distensión y la hemorragia gastrointestinal inexplicable pudieran ser las únicas manifestaciones de isquemia intestinal aguda, sobre todo cuando hay enfermedad intestinal no oclusiva, pues se ha informado ausencia de dolor abdominal hasta en 25 % de los casos. En 30% de los ancianos también se ha encontrado confusión mental. Es importante señalar que el sujeto que responde a la reanimación cardiopulmonar y que desarrolla bacteriemia con diarrea y sin dolor abdominal debe considerarse sospechoso de isquemia mesentérica no oclusiva. Bulkley y colaboradores estimaron que los criterios clínicos tienen sensibilidad de 78% y especificidad de 91%; sin embargo, estos puntos clínicos dieron por resultado una tasa de 46% de resecciones innecesarias para obtener un valor de predicción de 64 por ciento.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Las pruebas útiles comprenden marcadores bioquímicos séricos, análisis del líquido peritoneal, tonometría, medicina nuclear, estudios radiológicos simples y de contraste, incluyendo tomografía axial computada. Entre las manifestaciones séricas se halla leucocitosis, siempre presente ante un evento isquémico, aunque carece de especificidad y sensibilidad adecuadas. El aumento de fosfato sérico ha demostrado ser una prueba firme que apoya la posibilidad de isquemia intestinal; sin embargo, sus concentraciones normales no descartan el proceso. También se ha determinado que la acidosis metabólica es un parámetro que se debe tomar en consideración. Los datos que intencionalmente se deben buscar en las radiografías simples son neumatosis y gas venoso portal. El colon por enema es un estudio de contraste que tiene cierta utilidad en la colitis isquémica, pero se contraindica el uso de bario a nivel de íleon. La tomografía axial computada permite visualizar el grosor de la pared intestinal e identificar coágulos en los vasos mesentéricos; igual que la imagen por resonancia magnética, ayuda a demostrar la presencia o ausencia de flujo venoso; tanto estas técnicas como la ultrasonografía dúplex pueden ser útiles cuando se sospecha oclusión arterial o para evaluación de la isquemia mesentérica crónica. Es indudable que la arteriografía selectiva es el procedimiento radiográfico con mayor sensibilidad y especificidad. Otras opciones son la laparoscopia y la laparotomía exploradora.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Las complicaciones más frecuentes son insuficiencia renal aguda, lesiones miocárdicas y choque séptico por invasión bacteriana a partir de la lesión.

TRATAMIENTO

El tratamiento adecuado y enérgico del paciente debe estar planeado en tres etapas. La primera antes de la cirugía, en la que el objetivo es corregir las alteraciones iniciales

Los datos clínicos no siempre orientan al diagnóstico; el dolor abdominal aparece en 75 a 98% de los casos; la distensión abdominal y el sangrado intestinal son síntomas frecuentes

Las complicaciones más frecuentes son insuficiencia renal aguda, lesiones miocárdicas y choque séptico por invasión bacteriana a partir de la lesión

que genera el trastorno isquémico. Se busca mejorar las condiciones de hidratación, restaurar el equilibrio acidobásico y revertir el choque. Si se realiza laparotomía exploradora y se encuentra una zona isquémica, deben considerarse los criterios para valorar la viabilidad intestinal, pues en un alto porcentaje la recuperación del intestino isquémico es sorprendente después de lograr un flujo sanguíneo adecuado. Por último se administran antibióticos, lo cual mejora la recuperación del intestino isquémico al evitar las posibilidades de sepsis abdominal. Aún es controvertido el uso de anticoagulantes, pues no han mostrado por completo una participación benéfica para estos casos. Hay autores que sólo los usan en trastornos trombóticos venosos. Se han utilizado trombolíticos mediante arteriografía selectiva, pero los datos no son concluyentes, por lo que habrá que evaluar los resultados obtenidos en estudios a gran escala.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Arentsen JC. Short-segment jejunal stenosis complicating subacute portomesenteric venous thrombosis in a patient with protein S deficiency type II. *Am J Gastroenterol* 1996;91(8):1653-1659.
- Ginsberg JJ. Management of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1996;335(24):1816-1828.
- Heresbach D. Leyden factor V mutation in four patients with small bowel infarctions. *Gastroenterol* 1997;113:322-325.
- Price DT, Ridker PM. Factor V. Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: A clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997;127(10):895-901.
- Regan F. Minimally invasive management of acute superior mesenteric artery occlusion: combined urokinase and laparoscopic therapy. *Am J Gastroenterol* 1996;91(5):1019-21.
- Sanabria JR. Superior mesenteric vein thrombosis after the Whipple procedure: An aggressive, combined treatment approach. *Canadian J Surg* 1997;40(6):467-470.

111 ■ Enfermedad de Crohn

Ma. Guadalupe Fabián San Miguel

CAUSAS

La enfermedad de Crohn puede ser causada por antígenos bacterianos que pueden formar parte de la flora normal del intestino. Se ha relacionado con *Shigella dysenteriae*, *Peptostreptococcus*, especies de *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydia* y especies de *Mycobacterium* (*M. kansasii*). Ocurren exacerbaciones por *Helicobacter* y *Clostridium difficile*. Se han demostrado cuerpos de inclusión virales, principalmente de adenovirus y del grupo Coxsackie, así como su relación con el virus del sarampión.

Hay factores genéticos y ambientales, como el tabaquismo, que pueden modificar la respuesta inflamatoria, y los factores genéticos suelen determinar el curso de la inflamación crónica. En 1913, Dalziel describió la inflamación intestinal crónica granulomatosa semejante a la de la hiperplasia entérica o enfermedad de Johne (enfermedad crónica intestinal descrita en rumiantes) causada por *Mycobacterium paratuberculosis*. Como ambas enfermedades pueden afectar al adulto joven y se caracterizan por lesiones granulomatosas crónicas, señaló a este agente como causante de la denominada enfermedad de Crohn.

Se supone que la exposición a *M. paratuberculosis* puede ocurrir esencialmente por contaminación fecal (agua, leche), y es clara la presentación casual de ambas patologías; sin embargo, falta demostrar su relación.

Recientemente se descubrió que la sobreproducción de interleucinas Th-1, como la interleucina-12 y el interferón gamma, ocasiona el problema inflamatorio intestinal; dicha sobreproducción se relaciona con secreción inadecuada de citocinas con propie-

Hay factores genéticos y ambientales, como el tabaquismo, que pueden modificar la respuesta inflamatoria. Los factores genéticos también pueden determinar el curso de la inflamación crónica

La enfermedad de Crohn se clasifica entre los trastornos inflamatorios intestinales y se caracteriza por la participación del intestino delgado y del grueso

dades regulatorias y antiinflamatorias (desequilibrio inmunogénico o inflamatorio), con respuesta negativa de la mucosa relacionada con su respuesta inmunitaria (tolerogénica o antiinflamatoria). A partir de estos nuevos enfoques hipotéticos surgió la administración de citocinas antiinflamatorias y anticuerpos anticitocina para el tratamiento de esta enfermedad inflamatoria, como se mencionará más adelante.

La enfermedad de Crohn se clasifica entre los trastornos inflamatorios intestinales, se caracteriza por la participación del intestino delgado y el grueso, y se ha relacionado con antecedentes familiares de colitis ulcerativa.

PREVALENCIA

La prevalencia de este trastorno es mayor en personas de raza blanca y en judíos (askenazi).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, dolor abdominal de mayor intensidad que en la colitis ulcerativa crónica inespecífica, a menudo diarrea sin sangre y ataque al estado general

El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, dolor abdominal de mayor intensidad que en la colitis ulcerativa crónica inespecífica, a menudo diarrea sin sangre y ataque al estado general. Se vincula con pérdida de peso, lo cual es más importante en comparación con la colitis ulcerativa. Cuando se incluye el colon, el dolor y la diarrea son los síntomas más prominentes. Se puede relacionar con complicaciones anorrectales, como fisuras, abscesos perianales y fistulas, las cuales pueden ser perianales y algunas en el tracto urinario. A la exploración física se puede encontrar una masa palpable y en ocasiones dedos en palillo de tambor. La hemorragia intestinal y la colangitis esclerosante son raras, y se ha informado mayor incidencia de colelitiasis y nefrolitiasis; también se han descrito casos de síndrome nefrótico en enfermedad renal complicados con amiloidosis renal.

Cuando se daña el intestino delgado pueden aparecer otros síntomas, como inicio de la enfermedad a más temprana edad, antecedentes de fatiga, pérdida de peso variable, dolor en cuadrantes inferiores con predominio en cuadrante inferior derecho tipo cólico o calambre, diarrea moderada por lo regular sin sangre, y en ocasiones grados no muy elevados de temperatura, anorexia, náuseas y vómito.

Si ocurre lesión del íleon tal vez no se distinga un cuadro de apendicitis, y cabe realizar el diagnóstico por laparotomía. Si participan estómago y duodeno el comportamiento es como de enfermedad acidopéptica; sin embargo, en ocasiones puede aparecer como obstrucción en 20 a 30% de los casos.

Las manifestaciones extraintestinales relacionadas en 10 a 20% de las situaciones son artralgias, artritis, complicaciones trombóticas u oculares (uveítis), bucofaríngeas o tan raras como la vulvar, la sinovitis pustulosa, hiperostosis y osteítis (cuadros 111-1 y 111-2). En todo paciente mayor de 50 años de edad que presente citopenias y tenga enfermedad de Crohn debe considerarse la posibilidad de síndrome mielodisplásico. Es rara la posibilidad de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis. El cuadro clínico se caracteriza por dolor abdominal, diarrea sin sangre y ataque al estado general.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

En los exámenes de laboratorio se puede encontrar anemia megaloblástica secundaria a malabsorción y al proceso inflamatorio del intestino. Cuando la diarrea es importante puede haber hipopotasemia e hipomagnesemia. Otros hallazgos serían hipocalcemia, hipoalbuminemia e incremento de grasa en heces, elevación de la fosfatasa alcalina (hígado graso) y en pocos casos incremento de las bilirrubinas; en quienes ocurre proteinuria puede ser por amiloidosis secundaria.

Se tratará de encontrar al microorganismo etiológico, p. ej., micobacterias y virus del sarampión.

Hay estudios nucleares no invasivos para determinar la extensión del padecimiento, así como de tomografía computada para localizar las complicaciones de abscesos y

En caso de lesión del íleon tal vez no se distinga un cuadro de apendicitis y cabe realizar el diagnóstico por laparotomía

Cuadro 111-1. Diagnóstico diferencial entre colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn

<i>Manifestaciones</i>	<i>Colitis ulcerativa</i>	<i>Enfermedad de Crohn</i>
Dolor	Ocasional	Frecuente
Vómito	Raro	Frecuente
Diarrea	Frecuente	Frecuente
Sangre	Común	Rara
Tenesmo	Común	Raro
Pérdida de peso	Mínima	Frecuente
Fisuras anales	Ocasionales	Frecuentes
Fistulas perianales	Raras	Frecuentes
Masa abdominal palpable	Rara	Frecuente
Dedos en palillo	Raros	Ocasionales

fistulas. El ultrasonido endoscópico y la resonancia magnética nuclear son de valor importante en el diagnóstico de fistulas rectales y rectovaginales.

COMPLICACIONES

Las principales complicaciones son de tipo renal, como la amiloidosis. Si la enfermedad se localiza en segmentos de colon o de íleon, el pronóstico a largo plazo es mejor, ya que la obstrucción y la fistulización son más notorias cuando la enfermedad es ileocolónica. Con este trastorno también se ha descubierto cáncer de colon. Las manifestaciones anorrectales pueden observarse hasta en 40% de los pacientes con enfermedad de Crohn. La frecuencia aumenta al extenderse la enfermedad hacia el conducto anal.

Si está afectado el recto es obligatorio realizar un estoma. También se pueden observar fistulas rectovaginales.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico para la enfermedad de Crohn ha cambiado en los últimos años; sin embargo, los esteroides siguen siendo el medicamento de sostén, aunque en la actualidad se buscan algunos que tengan menos efectos sistémicos. Hay un grupo de pacientes refractarios a estos fármacos y que deben ser tratados con azatioprina o metotrexato, ya que aumenta la duración de la remisión. La budesonida (9 mg/día) induce remisión clínica en 60 a 70% de los pacientes con ileítis o colitis derecha. La eficacia de la mesalazina en la enfermedad de Crohn es limitada y se requieren dosis elevadas (4 000 mg/día). La función de la mesalazina en la enfermedad de Crohn en remisión es dudosa; sin embargo, se sigue empleando sulfasalazina cuando la enfermedad es activa, así como nuevos preparados de 5-ASA (ácido 5-aminosalicílico).

Se han estado usando nuevos tratamientos, como los anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral.

En relación con el tratamiento quirúrgico, se debe realizar cuando se presenten complicaciones, como en el caso de las fistulas. La resección intestinal se efectúa en 50

En los últimos años ha cambiado el tratamiento médico para la enfermedad de Crohn; sin embargo, los esteroides siguen siendo el medicamento de sostén

Cuadro 111-2. Frecuencia de complicaciones en la colitis ulcerativa crónica y la enfermedad de Crohn

<i>Complicaciones</i>	<i>Colitis ulcerativa</i>	<i>Enfermedad de Crohn</i>
Hemorragia	Frecuente	Ocasional
Colangitis esclerosante	Frecuente	Rara
Colelitiasis	Ausente	Presente
Nefrolitiasis	Ausente	Presente

a 65% de los pacientes, pero son frecuentes las recurrencias y no es raro que se requieran otras intervenciones. Es importante someter a los enfermos a psicoterapia para mejorar su estado general, sobre todo si ha fallado el tratamiento médico, el quirúrgico o ambos.

PRONOSTICO

Para esto es fundamental el tiempo de evolución del padecimiento. La mortalidad va de 5 a 20% y se relaciona con sepsis y peritonitis; sin embargo, hay pacientes que pueden llevar una vida productiva si responden en forma adecuada al tratamiento médico, al quirúrgico o ambos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Brugere-Picoux J. Crohn disease: uncertainly about the etiologic role of *Mycobacterium paratuberculosis*. Bull Acad Natl Med 1998;182(4):823-29.
- Dharancy S, Talbodec N, Asselah T, et al. The synovitis acné pustulosis hiperostosis osteitis. Gastroenterol Clin Biol 1998;22(2):240-43.
- Gibson PR, Anderson RP. Inflammatory bowel disease. Med J Aust 1998; 169:387-94.
- Larvol L, Cervoni JP, Besnier M, et al. Reversible nephrotic syndrome in Crohn's disease complicated with renal amyloidosis. Gastroenterol Clin Biol 1998;22(6-7):639-41.
- Larvol L, Cervoni JP, Besnier M, et al. Reversible nephrotic syndrome in Crohn's disease complicated with renal amyloidosis. Gastroenterol Clin Biol 1998;22(6-7):639-41.
- Lindgren S, Egesten A. Immune response and inflammation in Crohn disease. More detailed diagnostics and more specific drugs are soon to be available. Lakartidningen 1999;96(1-2):52-5.
- Strober W, Ludwiksson BR, Fuss IJ. The pathogenesis of mucosal inflammation in murine models of inflammatory bowel disease and Crohn disease. Ann Intern Med 1988; 108(10):848-56.

112 ■ Colitis ulcerativa

Ma. Guadalupe Fabián San Miguel

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerativa crónica inespecífica se clasifica entre las enfermedades inflamatorias intestinales de etiología desconocida. Es más frecuente en la raza oriental y en caucásicos más que en la raza negra, y tres a seis veces más en la raza judía. No existe diferencia entre ambos sexos. La edad promedio es entre los 15 y los 35 años. Hay tendencia familiar de 2 a 5% de los pacientes que tienen algún familiar con el mismo padecimiento.

CAUSAS

La principal teoría es la genética modificada por factores ambientales, aunque además existen otras, como las de origen infeccioso, inmunitario y psicológico. Las teorías inmunitarias e inflamatorias se han relacionado con productos de las paredes celulares de bacterias, como los peptidoglucanos, los lipopolisacáridos y otros productos tóxicos y quimiotácticos de las bacterias, los cuales son capaces de activar macrófagos y linfocitos T, así como de liberar potentes citocinas, incluyendo interleucinas 1 y 6 y factor de necrosis tumoral alfa.

Entre las bacterias relacionadas se hallan *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Proteus*, *Alcaligenes faecalis*, bacilo de Friedländer, *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigelladysenteriae*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Wolinella* y *Clostridium difficile*. Los virus relacionados son el de Norwalk y el de Epstein-Barr. Además de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetti*, especies de *Mycobacterium* (*M. kansasii*), *Mycobacterium paratuberculosis* y *Mycobacterium avium intracellulare*.

Se ha sugerido como teoría causal una base genética modificada por factores ambientales, aunque existen otras que se basan en factores infecciosos, inmunitarios y psicológicos.

Se ha sugerido como teoría causal una base genética modificada por factores ambientales, aunque hay otras que se basan en factores infecciosos, inmunitarios y psicológicos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ante todo debe considerarse el diagnóstico en cualquier paciente con diarrea crónica o sangrado rectal. Los síntomas más frecuentes son diarrea con sangre, tenesmo, dolor abdominal en forma ocasional, a menudo con fiebre y pérdida de peso en la mayor parte de los casos. Sin embargo, la pérdida de peso no es tan importante como en la enfermedad de Crohn. Cuando las manifestaciones no son graves, el paciente puede referir únicamente heces semiformadas, pero si la enfermedad es grave se acompaña de heces líquidas, sangre y pus. También puede haber síntomas como calambres, signos de deshidratación y anemia. Si está afectado el recto puede haber más estreñimiento que diarrea, y el tenesmo puede ser uno de los síntomas más prominentes.

Los síntomas más frecuentes son diarrea con sangre, tenesmo, dolor abdominal, fiebre y pérdida de peso

La exploración física puede demostrar datos muy inespecíficos, como distensión abdominal y dolor en el trayecto del colon, e inclusive en 50% de los pacientes ésta puede ser normal. En casos graves puede haber fiebre, taquicardia e hipotensión ortostática.

Las manifestaciones extracolónicas incluyen artritis, artralgias, complicaciones trombóticas u orocutáneas, alteraciones oculares de tipo inflamatorio y colangitis esclerosante. La pancreatitis se reconoce ahora como una manifestación extracolónica.

Las manifestaciones extracolónicas son artralgias, artritis, colangitis esclerosante, alteraciones oculares y orocutáneas inflamatorias, y complicaciones trombóticas

Los síntomas más frecuentes son diarrea con sangre, tenesmo, dolor abdominal, fiebre y pérdida de peso.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La biometría hemática puede mostrar anemia de tipo crónico por deficiencia de hierro (secundaria a pérdida de sangre), hipopotasemia, leucocitosis con desviación a la izquierda, velocidad de sedimentación globular aumentada, hipoalbuminemia y elevación de la fosfatasa alcalina que puede ser la manifestación de enfermedad hepato biliar asociada. Las radiografías muestran pérdida de austeras y protusiones hacia la luz del colon (pólipos). Son útiles el ultrasonido, la tomografía computada con cortes en sección y la resonancia magnética nuclear.

Los estudios endoscópicos son una arma fundamental en el diagnóstico, ya que muestran distribución simétrica de las lesiones que afectan al recto. Con frecuencia se observa friabilidad, eritema y petequias espontáneas, sangrado profuso y pseudopólipos, y es raro encontrar úlceras añosas, lineales o longitudinales.

La mayor parte de los pacientes pueden tener remisión por un año en el primer ataque y en ocasiones suele haber remisiones prolongadas con síntomas mínimos. La gravedad de los síntomas refleja el grado de afección del colon, como la proctitis ulcerativa o la proctosigmoiditis ulcerativa. Cuando la afección es en todo el colon y es grave, puede complicarse con dilatación tóxica y perforación del colon, y convertirse en una urgencia médica.

Los pacientes con este tipo de padecimiento pueden tener mayor riesgo de carcinoma colorrectal, en particular si la enfermedad ha sido prolongada y con colitis extensa. El riesgo aproximado es de 0.5 a 1.0% por año, en comparación con la enfermedad de Crohn en la que el riesgo es menor.

FISIOPATOLOGIA

En la mucosa del colon existe una reacción inflamatoria de aspecto ulcerado, hiperémico y con frecuencia hemorrágico, con áreas de angostamiento en las cuales la inflamación

es uniforme y no se encuentran zonas intermedias (o alternas) de mucosa normal; no se observa inflamación transmural, hay granulomas no caseosos (en la submucosa y en la serosa) y conglomerados linfoides. La porción más afectada es el recto hasta en 95% de los casos. Cuando está afectado todo el colon puede observarse ileítis. La superficie dañada se encuentra infiltrada por neutrófilos, lo cual produce progresión del daño epitelial y ulceración.

La infiltración de las criptas con neutrófilos causa pequeños abscesos que posteriormente se perforan. Con los cuadros repetitivos se desarrolla fibrosis de la submucosa. La actividad regenerativa se demuestra por epitelio criptico irregular. La pared intestinal en los casos de colitis ulcerativa grave se vuelve muy delgada y tiende a perforarse y presentar colon tóxico. Debido al tejido inflamatorio se pueden formar protrusiones denominadas pólipos. Con el transcurso de los años el epitelio presenta displasia, la cual se ha relacionado con carcinoma de colon.

En estudios recientes se ha comprobado que la flora intestinal normal tiene una reacción exagerada de tipo inmunológico, la cual disminuye la barrera del intestino; esto ha sido una explicación tanto para la enfermedad de Crohn como para la colitis ulcerativa crónica.

DIAGNOSTICO

Para el diagnóstico es muy importante el cuadro clínico, que se complementa con endoscopia y estudios radiológicos; también es indispensable la toma de biopsia

El cuadro clínico es muy importante, además de los datos endoscópicos y radiológicos. Es indispensable la toma de biopsia mediante endoscopia, la cual se ha convertido actualmente en el estudio de mayor sensibilidad, aunque en muchas ocasiones no puede realizarse en el momento del cuadro agudo.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se efectúa principalmente con las enfermedades inflamatorias del intestino, como enfermedad de Crohn y tuberculosis intestinal. Cuando existe rectorragia se deberá descartar cáncer, pólipos, divertículos o malformaciones arteriovenosas. Se pensará en enfermedad de Behçet (úlceras anales, uveítis y artritis). Se descartarán cuadros de colitis amebiana o infecciones por *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, muchos de los cuales pudieran estar relacionados con la patogenia. En pacientes de edad avanzada se deberá descartar colitis isquémica y síndrome de colon irritable.

TRATAMIENTO

Se puede dividir en médico y quirúrgico. En el tratamiento médico es muy importante la administración de líquidos y transfusiones en los casos graves, así como la aplicación de difenoxilato, loperamida y anticolinérgicos, los cuales deben usarse con precaución, ya que pueden precipitar dilatación del colon con megacolon tóxico.

La balsalazida es un profármaco de la mesalazina, más eficaz que la primera ya que induce remisión en pacientes con colitis ulcerativa aguda de ocho a 12 semanas. La tolerabilidad de la balsalazida es superior a la sulfasalazina, la cual tradicionalmente ha sido la piedra angular del tratamiento.

Entre los medicamentos de primera línea están los glucocorticoides. Recientemente se han empleado azatioprina y metotrexato (útiles también para reducir la necesidad de esteroides sistémicos) en pacientes activos y refractarios a otro tratamiento.

Los esteroides por vía rectal ayudan a mejorar la calidad de vida del paciente. La ciclosporina A tiene acción en casos de colitis grave y refractaria a tratamiento.

En el futuro se emplearán inmunomoduladores aplicando citocinas con acción antiinflamatoria o anticuerpos para las citocinas inflamatorias.

En cuanto a dietas, se recomiendan las elementales y ácidos grasos de cadena corta, sobre todo en pacientes con colitis ulcerativa de actividad leve a moderada.

La cirugía está indicada en pacientes con tumor maligno secundario, y de urgencia en caso de perforación por megacolon tóxico o sangrado masivo. La psicoterapia es muy importante en estos pacientes.

Recientemente se han empleado azatioprina y metotrexato (útiles también para reducir la necesidad de esteroides sistémicos) en pacientes activos y refractarios a otro tratamiento

Cuando hay diarrea, el tratamiento con difenoxilato, loperamida y anticolinérgicos puede precipitar dilatación colónica con megacolon tóxico.

El tratamiento con difenoxilato, loperamida y anticolinérgicos puede precipitar dilatación colónica y megacolon tóxico cuando hay diarrea

PRONOSTICO

El indicador más significativo de riesgo de malignidad es la presencia de displasia de colon. Sin embargo, el pronóstico es bueno a largo plazo y se puede requerir cirugía si falla el tratamiento médico, lo cual ocurrió en 20 a 25% de los casos vigilados en 10 años. El futuro para mejorar el pronóstico será el empleo de medicamentos probióticos o antioxidantes.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Ardizzone S, Porro GB. A practical guide to the management of distal ulcerative colitis. *Drugs* 1998;55(4):519-42.
- Becker K, Stallmach A, Zeitz M. Necessary diagnosis before and reliable examinations after surgical interventions in chronic inflammatory bowel diseases. *Zentralbl Chir* 1998;123(4):325-30.
- Furst H, Schildberg FW. Surgical treatment of inflammatory bowel diseases. *Radiolog* 1998;38(1):8-14.
- Kam L. Ulcerative colitis in young adults. Complexities of diagnosis and management. *Postgrad Med* 1998;103(1):45-49,53-6.
- Langler A, Baumgart H, Geissler J, Tautz C. Recurrent pancreatitis in pediatric ulcerative colitis: A case report. *Klin Pediatr* 1998;210(2):81-4.
- Prakash A, Spencer CM. Balsalazide. *Drugs* 1998;56(1):83-9.
- Solomon MJ, Schinitzler M. Cáncer and inflammatory bowel disease: bias, epidemiology, surveillance, and treatment. *World J Surg* 1998;22(4):352-8.
- Von Ritter C. Chronic inflammatory bowel diseases. Pathophysiology and drug therapy. *Radiolog* 1998;38(1).

113- Colon irritable

Víctor Hugco Córdova Pluma

DEFINICIÓN

El colon o intestino irritable es un trastorno motor del aparato digestivo sin lesión orgánica demostrable por medios convencionales. Clínicamente se expresa de manera predominante, pero no exclusiva, por alteración de los hábitos intestinales y dolor abdominal de distinto grado e intensidad.

El concepto de este padecimiento como enfermedad confinada al intestino grueso es obsoleto, y en la actualidad se acepta como un síndrome del aparato neuroendocrino gastrointestinal que puede expresarse en forma extradigestiva y con elevada asociación a determinados patrones de la personalidad.

Su sinónimo es florida, y tal vez la más conocida sea colitis nerviosa, colitis emocional, colitis espástica, colitis mucomembranosa, colitis mucosa neurógena, colon infeliz, colopatía funcional, disinergia colónica o diarrea nerviosa.

El colon irritable se acepta en la actualidad como un síndrome del aparato neuroendocrino gastrointestinal; puede expresarse en forma extradigestiva y con elevada asociación a determinados patrones de la personalidad

EPIDEMIOLOGÍA

En realidad ha sido complicado ubicar a esta enfermedad en una distribución normal, sobre todo por la dificultad para efectuar el diagnóstico. Tal es el caso cuando se identifican erróneamente los signos y síntomas en estos individuos. El ejemplo clásico

Se ha demostrado que 30 a 45% de la consulta gastroenterológica corresponde a colon irritable con predominio del sexo femenino en una proporción de 2:1, sobre todo entre los 20 y los 50 años de edad

consiste en denominar los trastornos funcionales digestivos y la dispepsia no ulcerosa como dos elementos distintos. En 1978, Manning estableció un instrumento diagnóstico que ha resultado útil por sus enunciados sencillos y objetivos, lo que facilita la clasificación de este cuadro clínico.

Se acepta en general que 30 a 45 % de la consulta gastroenterológica corresponde a colon irritable. Domina el sexo femenino en una proporción de 2:1, en especial entre los 20 y los 50 años de edad, demuestra una repetida historia familiar y es frecuente la coexistencia de ansiedad o estrés. Entre 1990 y 1993, en la consulta externa del Hospital General de México de la Secretaría de Salud, en 347 consultas que ameritaron visita al gastroenterólogo, 75 mujeres y cinco varones comprendieron los criterios clínicos, radiológicos, ultrasonográficos y manométricos del colon irritable.

FISIOPATOLOGIA

La forma básica del aparato digestivo está constituida por dos estructuras: el músculo liso visceral y la neurona. Se integra por sustancias capaces de actuar como hormonas o como neurotransmisores. Por tanto, la actividad de contracción y relajación muscular, la transmisión eléctrica, y la emisión de mensajes químicos en conjunto con la intensidad de la modulación neuronal convergen en una unidad denominada sistema nervioso entérico.

Este "cerebro intestinal" es considerado la tercera subdivisión del sistema nervioso autónomo, del cual acepta algunas estructuras integradoras, pero en realidad es independiente. Normalmente, los complejos motores migratorios originan ciclos de actividad preprandial, transprandial y posprandial bien establecidos. Su presión dentro de la luz intestinal en coordinación con los esfínteres favorece el movimiento, por lo que es uniforme y cíclico en todas sus porciones. Debido a la identidad celular y de circuitos eléctricos, el tubo digestivo entiende un lenguaje común y emite una respuesta común. Cuando este código se rompe, el movimiento en todo el aparato se vuelve irregular e ineficaz. Esta es una de las causas para considerar que un paciente que denota colon irritable padece también intestino delgado irritable, estómago irritable y esófago irritable, y tal vez sea un *individuo irritable*.

Otros aspectos son la sensibilidad y el fenómeno de distensión visceral. Las paredes del tracto están provistas de receptores que aportan información hacia el interior de la viscera, y al parecer este fenómeno se relaciona con la capacidad de aumentar o disminuir el diámetro de la luz. En 1993, Awad y colaboradores dieron a conocer los valores normales en México, los cuales se utilizan como referencia en los informes ordinarios de los estudios diagnósticos. Hay múltiples datos que apoyan este tipo de mediciones alteradas como parte del cortejo fisiopatológico del colon irritable, que consisten en estreñimiento, incontinencia anal, neuropatía visceral por diabetes mellitus y síndrome de la úlcera rectal solitaria.

Se desconoce el origen del colon irritable, y este concepto y la no existencia de lesión orgánica demostrada por medios convencionales han orientado a los investigadores a catalogarlo como una alteración del movimiento. La tesis anterior se refuerza ante múltiples registros de manometría y electroconducción que así lo demuestran.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El polimorfismo clínico es el sello de este síndrome. El cuadro clínico está compuesto por dolor abdominal, alteraciones en la defecación e hipersecreción de moco. En el cuadro 113-1 se muestra una forma para identificar con adecuada confianza a los pacientes con colon irritable.

En casi todos los pacientes hay dolor abdominal, y tal vez en un pequeño porcentaje de casos no se registre por identificarlo como incomodidad o pesadez del vientre, o dispepsia. Por lo general es de tipo cólico, intermitente o continuo, variable en minutos a horas, sobre todo después de comer. Aumenta al pasar el día y se acompaña de distensión. Suele aliviarse con la defecación o la expulsión de flatos. Se incrementa con el estrés y no impide el sueño. En su forma clásica se ubica en el marco de cólico; su

El origen del colon irritable se desconoce, por lo que este concepto y la no existencia de lesión orgánica demostrada por medios convencionales han orientado a los investigadores a catalogarlo como una alteración del movimiento

Cuadro 113-1. Criterios para el diagnóstico de colon irritable**Por lo menos tres meses de síntomas continuos o recurrentes***Incomodidad o dolor abdominal que:*

- Mejora, se alivia con la defecación, o ambas cosas
- Se asocia a cambios en la frecuencia de la evacuación
- Se asocia a cambios en la consistencia de la evacuación

Dos o más de los siguientes datos, por lo menos 25% de las veces o de los días:

- Evacuaciones alteradas en frecuencia (se supone como "alterada" la presencia de más de tres movimientos de evacuación del colon por día o menos de tres movimientos por semana)
- Evacuaciones alteradas en su forma (heces pastosas, duras o sueltas [líquidas])
- Evacuaciones alteradas en su tránsito (esfuerzo, urgencia o sensación de evacuación incompleta)
- Presencia de moco
- Plenitud o sensación de distensión abdominal

Según Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis and Treatment. Boston: Little, Brown & Co., 1994.

posición varía de acuerdo con la zona más comprometida por el fenómeno de la contracción, que es fácil de identificar por el aumento de los ruidos intestinales, muchos de ellos perceptibles por el paciente. En ocasiones el dolor es impresionante, casi indistinguible de una urgencia por perforación visceral; si se considera que el patrón de personalidad coincide con la gravedad de esta dolencia, puede confundirse entre un cólico banal y un dolor de vientre agudo, sin duda un reto semiológico.

Las alteraciones de la evacuación, presentes hasta en 90% de los casos, son un importante criterio para hacer sospechar el síndrome clínico. Las otras posibilidades son estreñimiento, diarrea o periodos intermitentes de estreñimiento y diarrea. Casi es una definición que predomine el estreñimiento. Hay elevada dependencia a laxantes, con inicio desde la infancia en la mayor parte de las historias; la principal queja es la constante insatisfacción al evacuar; además, el número de deposiciones disminuye con los años, la materia fecal es escasa, dura, seca, en bolas o en cintillas. Hay aprensión de enfermedad grave, con astenia, cansancio crónico, distensión abdominal, estado nauseoso persistente y malestar rectal o anal. Si la diarrea es el efecto que domina, hay urgencia por defecar, generalmente en la mañana, o se relaciona en forma notable con la ingestión de alimento, así que se vuelve transprandial o posprandial inmediata, acompañada de molestia rectal tipo ardorosa y presencia de flatos abundantes que arrojan excremento de manera explosiva.

El moco tiene aspecto brillante pero no es esteatorrea; su cantidad es variable y no siempre existe, pero cuando lo hay puede ser expulsado sólo en forma de copos gruesos cuajados, lo cual se denomina mucorrea.

Por supuesto, hay una gran lista de síntomas digestivos supradiafragmáticos, como halitosis, sensación de dilatación gástrica, dolor al tragar, dificultad para ingerir líquidos, dolor de pecho, pirosis y sialorrea, entre los más frecuentes y menos complicados.

Un problema concreto consiste en lo especial de la expresión sindrómica de este cuadro clínico, por lo que surgen las siguientes preguntas: ¿cómo buscar datos de alarma?; ¿cuál es el camino que permitirá no subestimar un cuadro así?, o ¿cómo evitar las apendicectomías, ooforectomías, histerectomías o resecciones de bridas en un abdomen que sólo expresa clínicamente al síndrome? En el cuadro 113-2 se brindan algunas sugerencias que pueden ser de utilidad para contestar estas interrogantes.

Hay alteraciones de la evacuación hasta en 90% de los casos, lo que hace sospechar el síndrome; las otras opciones son estreñimiento, diarrea o periodos intermitentes de estreñimiento y diarrea

DIAGNOSTICO

Al inicio de este capítulo, en la definición se hace notar que no hay una lesión orgánica demostrable por los medios convencionales, y se refiere a que sólo la defecografía, la ultrasonografía transrectal y la electromiografía, en conjunto con la manometría de colon, son las pruebas diagnósticas que pueden mostrar datos objetivos en estos pacientes, por lo que ya no se acepta que el diagnóstico de colon irritable se haga por exclusión.

La electromiografía y la manometría de colon son pruebas diagnósticas que pueden mostrar datos objetivos en estos pacientes

Cuadro 113-2. Elementos que alejan el diagnóstico de colon irritable

<i>Antecedentes familiares</i>	<i>Exploración física</i>
Tumores en tórax, abdomen o pelvis	Presencia de masa abdominal indolora o fija
Diabetes	Presencia de masa pélvica
Ausencia de datos compatibles con colon irritable	Debilidad muscular en extremidades inferiores o alteración de los reflejos de extensión
<i>Antecedentes personales</i>	<i>Paraclínicos</i>
Ausencia de historia de dispepsia	Fiebre
Hábito intestinal modificado recientemente	Pérdida de peso
Falta de antecedentes de personalidad ansiosa o depresiva	Sangrado rectal en ausencia de hemorroides
Rectorragia reciente	Esteatorrea, piorrea o diarrea persistente por más de 48 horas
Insomnio de reciente instalación o despertarse al ocurrir los síntomas digestivos	Deshidratación
Meteorismo ausente hasta hace poco tiempo	Leucorrea o hemorragia transvaginal
Ser mayor de 60 años al iniciar los síntomas	Próstata crecida, dura, o en ambas situaciones
Curso rápido y progresivo de algún síntoma digestivo	Masa testicular
Exposición laboral a tóxicos	Presencia de otros síndromes coincidentes con el surgimiento de la molestia digestiva
Toxicomanías	Saciedad temprana
	Datos clínicos reumatológicos
	Sospecha de enfermedad tiroidea
	Aumento de la velocidad de sedimentación
	Leucopenia o leucocitosis persistente
	Anemia, plaquetosis, o ambas
	Alteración de las pruebas tiroideas
	Calcio sérico fuera de límites normales
	Azoados elevados
	Hiperglucemia persistente
	Transaminasemia e hiperbilirrubinemia
	Hipopotasemia
	Presencia de anticuerpos específicos

Las imágenes simples o de contraste del colon, así como la endoscopia, no aportan elementos relevantes, excepto en aquellas personas en las cuales coexiste otra afección, como hemorroides o enfermedad diverticular.

Mediante defecografía se han manifestado cambios en la estabilidad del piso pélvico en individuos mexicanos que padecen colon irritable incapaces de abrir el ángulo rectoanal durante la defecación, y en quienes al pujar el descenso perianal es menor que en los sujetos normales. La ultrasonografía transrectal revela cambios en el grosor de la pared rectal, y disminución de colon irritable, tanto en reposo como en esfuerzo, así como del grosor del rodete del esfínter anal. El estudio fisiológico del segmento rectoanal permite establecer el subgrupo al que pertenece el enfermo, y según esta clasificación se adoptará el tratamiento. Estos cambios se han agrupado en tres categorías: neurotrasmisión excitatoria, neurotrasmisión inhibitoria e inercia colónica. Hace 10 años se realizaban estos estudios sólo en fases de experimentación, pero ahora es posible ofrecerlos como apoyo de gabinete en los hospitales.

Además de los medios tecnológicos, la estrategia diagnóstica deberá contener la entrevista con el psiquiatra. Es fundamental conocer el perfil de personalidad y los riesgos en los que se puede caer, inclusive en la relación médico-paciente.

TRATAMIENTO

El tratamiento es muy complejo y difícil, y durante años ha sido empírico y de buena fe. Para lograr un método adecuado debe valorarse el tipo de alteración fisiológica, el grado de sensibilidad rectoanal y el estado psicológico. En el cuadro 113-3 se muestran los principios elementales relacionados.

Modificaciones en la dieta. Con cierta frecuencia se exageran las restricciones: por ello, lo más importante es ayudar a reconocer al paciente cuáles alimentos son los

Cuadro 113-3. Principios elementales del tratamiento

Procinéticos.	Dirigidos para coordinar la motilidad superior e inferior y mejorar la propulsión
Laxantes.	Favorecen el bolo y su expulsión
Hormonales.	Agonistas de hormonas gástricas, como la eritromicina. Antagonistas como la sandostatina y antagonistas de la colecistocinina
Espasmolíticos.	Bloqueadores específicos de los canales del calcio y agentes colinérgicos
Hormonales no digestivos.	Reguladores de los ciclos ováricos y para normalización de las concentraciones séricas de hormonas femeninas
Para función neuronal y miogénica.	Antagonistas de los receptores tipo 3 de la 5-hidroxitriptamina
Nutricionales.	Niveles adecuados de fibra e identificación de la sensibilidad e intolerancia de alimentos específicos
Acción psicológica.	Elaboración del perfil de la personalidad y su tratamiento específico por un psiquiatra-psicoanalista

que ocasionan el exceso de gases o la sensación de incomodidad abdominal. Una dieta baja en colecistocinéticos, con pocos productos enlatados y sin bebidas gaseosas, ayuda mucho más de lo que se estima.

Se sabe que en algunos grupos de población la cafeína causa ansiedad y que en otros grupos de edad debe eliminarse la lactosa. También debe instruirse a los pacientes sobre la técnica adecuada de masticación, disminuir los malos hábitos que incorporan exceso de aire al comer, y no ingerir en una sola vez cantidades excesivas de alimento.

Pueden agregarse fibras paulatinamente, sobre todo cuando hay estreñimiento; sin embargo, debe vigilarse este aspecto, pues se sabe que esta acción causa meteorismo y distensión hasta en 15% de los casos. La correcta hidratación ayuda maravillosamente a la sintomatología, por lo que mantener ingresos altos de agua natural es una medida útil y bien aceptada.

Laxantes. Están indicados en individuos con estreñimiento; aunque no haya datos precisos, se supone que ayudan a desalojar el colon, disminuyen la presión y favorecen la sensibilidad visceral. Los compuestos coloidales, semejantes a los derivados de *P. psyllium*, y los componentes carbofilicos suelen disminuir el gas logrando sensación de mejoría, pero también existe la posibilidad de secar demasiado la materia fecal, por lo que deben usarse con cautela.

Bloqueadores de los canales del calcio. Estos elementos son de gran ayuda debido a que en el colon irritable domina la neurotransmisión excitatoria y ésta es dependiente del calcio, de igual manera que la contracción de la célula visceral. Los bloqueadores más usados son la hierbabuena (*Mentha piperita*), la nicardipina y la nifedipina. Los efectos secundarios en este grupo limitan su prescripción. Sin embargo, desde 1995 ha sido alentadora la experiencia con el *bromuro de pinaverio*, pues el efecto deseado se logra sin la acción desafortunada de otros fármacos debido a su alta selectividad para los canales del calcio del músculo liso visceral; al compararlo con el placebo en una muestra mexicana, se comprobó que inhibe la amplitud y la frecuencia del reflejo rectoanal inhibitorio espontáneo, independientemente de que en los pacientes predomine la diarrea o el estreñimiento.

Agonistas adrenérgicos alfa-2. La lidammina aumenta la absorción de sodio y cloro, y disminuye el vaciamiento gástrico sin alterar el tránsito del intestino delgado; sin embargo, hasta el momento no hay datos clínicos controlados que demuestren superioridad del fármaco en comparación con la terapéutica tradicional.

Antagonistas de los receptores tipo 3 de la 5-hidroxitriptamina. Estos fármacos aumentan el umbral de percepción del malestar rectal, lo que se traduciría en mejoría del fenómeno de la sensibilidad en el paciente con colon irritable. Su prototipo, el ondansetrón, no lo ha demostrado; en cambio, sí lo ha hecho el granisetron. Aún hay poca experiencia y no es extrapolable.

Procinéticos. Si el problema fundamental en el colon irritable en cualquiera de sus variedades es la dismotilidad, entonces los procinéticos son fármacos con amplia expectativa a la espera de ser aplicada. Tanto en la variedad excitatoria como en la inhibitoria, los nuevos procinéticos pueden actuar hipotéticamente, y entre ellos la cisaprida sería el modelo ideal. Su acción depende de su capacidad de rebote como neuromodulador en la estructura de la neurona entérica. Aceptada por la FDA en su inicio para el tratamiento

Una dieta baja en colecistocinéticos, con pocos productos enlatados y sin bebidas gaseosas, ayuda mucho más de lo que se estima

del reflujo gastroesofágico por su acción selectiva y adecuada sobre el esfínter esofágico inferior, la cisaprida ha mostrado un camino de aplicación diferente, pues en los casos de estreñimiento crónico mejora el hábito intestinal y reduce el consumo de laxantes. En la actualidad se han iniciado estudios para probar dosis reducidas de cisaprida preprandial, pues se piensa que al actuar en una población especial de receptores podrá lograrse una acción reguladora del tracto digestivo.

Otras opciones. Hasta ahora, los antiespasmódicos y los anticolinérgicos elementales no han demostrado ser una opción concreta de tratamiento. Los antidepresivos en el individuo adecuado tienen grandes facilidades terapéuticas; sin embargo, su selección y manejo deben estar a cargo de un experto, pues el mal uso de los mismos tiene complicaciones y expone a situaciones peligrosas a quien los consume. Lo conveniente es el manejo conjunto con el psiquiatra y el psicoanalista; el tiempo de mejoría es corto, el índice de recaída se prolonga y el apego al tratamiento se logra con facilidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Córdova VH, Halabe J. Manifestaciones del sistema nervioso entérico ante el estrés. En: Halabe J. Temas de Medicina Interna. Estrés y manifestaciones clínicas. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999; 103-107.
- Manning NA, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards a positive diagnosis of the irritable bowel. Br Med J 1978;2:653-654.
- Muller-Lissner SA. The Bavarian constipation study group. Gut 1987;28:1033-1038.
- Rosas BV, Serrano LA. Manifestaciones del estrés en el aparato digestivo. En: Halabe J. Temas de Medicina Interna. Estrés y manifestaciones clínicas. México: McGraw-Hill Interamericana, 1998:90-101.
- Thompson WG. The irritable bowel. Gut 1984;25:305-320.

114 ■ Enfermedad diverticular del colon

Leobardo Farias Mayen
Marco A. Valladares Lepine

DEFINICIÓN

La enfermedad diverticular del colon es un estado patológico que se caracteriza por la presencia de divertículos en los diferentes segmentos del colon, ya sean sintomáticos o asintomáticos; estos divertículos son herniaciones de la mucosa y de la submucosa a través de la musculatura colónica, las cuales forman sáculos por incremento de la presión intraluminal. El sitio más afectado es el recto sigmoides (64%) y en menor grado el colon proximal (5 por ciento).

CAUSAS

Se desconoce con exactitud la etiología, pero podría ser resultado de los procesos de segmentación mediante los cuales las contracciones dan lugar a zonas cerradas en las que hay aumento de la presión intraluminal. Por otro lado, con la edad disminuye la resistencia y elasticidad del colon, se deterioran las fibras de elastina, y se vuelven más pequeñas y numerosas las fibras de colágena.

Asimismo, los trastornos de la motilidad y la alimentación con poca fibra ocasionan que el colon se contraiga con más fuerza y más veces para hacer avanzar un bolo fecal; en consecuencia, hay aumento de la presión en zonas cerradas.

Los trastornos de la motilidad y la alimentación con poca fibra hacen que el colon se contraiga con más fuerza y más veces para hacer avanzar un bolo fecal

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se desconoce la verdadera prevalencia, pero se puede decir que es una enfermedad del siglo xx producto de la civilización occidental. La enfermedad es rara en África y en Asia; en Estados Unidos, 33% de la población la padece cuando llega a los 50 años, y 66% hacia los 80 años de edad; 10 a 20% de todos ellos suelen tener complicaciones.

En México se le ha dado poca o ninguna importancia, pero mediante estudios previos se sabe que la enfermedad es casi nula en la población indígena; estas diferencias tan marcadas se han atribuido a factores ambientales, sobre todo en la dieta con alto contenido de fibra que consumen los asiáticos, los africanos y algunos latinoamericanos.

En cuanto a la proporción varón:mujer, hay datos de que es mayor la frecuencia en el varón hasta los 50 años de edad, y en las mujeres predomina después de los 70 años.

FISIOPATOLOGIA

El examen de las secciones del colon afectado por la enfermedad diverticular muestra engrasamiento y acortamiento de las tenias, lo que provoca aumento de los repliegues y congestión e hipertrofia de la capa muscular circular. Estos cambios se observan en fases precoces de la enfermedad. Es importante destacar que los sáculos aparecen entre las tenias mesentéricas y antimesentéricas en íntima relación con la perforación de la capa muscular por las ramas de la arteria mesentérica, lo que sugiere que la herniación se produce por los puntos de mayor debilidad, y la proximidad de éstos a los grandes vasos podría explicar la gravedad de las hemorragias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay cuatro formas de presentación de la enfermedad diverticular: la asintomática es la más frecuente (80 a 85%), la dolorosa, la manifestada por diverticulitis y la hemorrágica.

La mayoría de los pacientes con enfermedad diverticular no complicada a menudo son asintomáticos o los síntomas son leves y pueden tomar la forma de flatulencia, diarrea, estreñimiento o ambos; es común la sensación molesta del abdomen inferior, la cual puede ser continua o relacionarse con la defecación o ingestión de alimentos; en 25% de los pacientes aparecen episodios más agudos de sintomatología, que comprenden en general anorexia, náuseas o vómito, dolor agudo en abdomen inferior, estreñimiento acentuado o diarrea profusa; a menudo hay fiebre y defensa muscular en la fosa iliaca izquierda; es común la leucocitosis, la granulocitosis y el aumento de la velocidad de sedimentación globular.

Los divertículos inflamados del colon transversal pueden ocasionar dolor que simule al de la úlcera péptica, en tanto que los del ciego y del sigmoide son clínicamente idénticos a la apendicitis. Aunque la enfermedad es rara en menores de 40 años, cuando se presenta en jóvenes o muy ancianos los episodios suelen ser más agresivos y se requiere intervención quirúrgica.

Aunque no se ha establecido la relación exacta de los síntomas de la enfermedad diverticular, los síntomas más específicos de la diverticulosis son trastornos de la motilidad intestinal y dolor leve, y los de la diverticulitis son fiebre, dolor agudo en abdomen inferior y defensa muscular.

Hay cuatro formas de presentación de la enfermedad diverticular: asintomática, dolorosa, diverticulitis y hemorrágica

DIAGNOSTICO

La enfermedad diverticular no complicada prácticamente no da molestias y la placa simple de abdomen no es de utilidad en estos casos. En la diverticulitis aguda se debe realizar una historia clínica completa y exploración física integral. En los pacientes mayores de 60 años, la sensibilidad al dolor se circunscribe al cuadrante inferior izquierdo. El diagnóstico diferencial se debe hacer con isquemia, carcinoma, vólvulo, obstrucción, úlcera penetrante y urosepsis. El estudio inicial debe comprender radio-

El ultrasonido es una prueba útil y segura para valorar diverticulitis aguda con sensibilidad de 84% y especificidad de 80%; la tomografía computada es muy útil para valorar el grado de complicaciones y detectar otras enfermedades, con sensibilidad de 98%

El colon por enema de doble contraste debe practicarse cuando haya pasado la etapa aguda

grafías simples de abdomen de la región donde pueda haber íleo (asa centinela) cerca del proceso infeccioso o efecto de masa; si hay perforación puede encontrarse neumoperitoneo.

El ultrasonido es una prueba útil y segura para valorar diverticulitis aguda, con sensibilidad de 84% y especificidad de 80%; la tomografía computada es muy útil para valorar el grado de complicaciones y detectar otras enfermedades, con sensibilidad de 98% (es el estudio de gabinete preferido para estudio de la diverticulitis aguda en la mayor parte de los centros hospitalarios).

La rectosigmoidoscopia y la colonoscopia son de utilidad para el diagnóstico, aunque están contraindicadas en la fase aguda por el riesgo de perforación. El colon por enema de doble contraste debe practicarse cuando haya pasado la etapa aguda.

COMPLICACIONES

La hemorragia y la diverticulitis son las complicaciones más frecuentes, y ambas pueden ser leves y autolimitarse; el sangrado diverticular típico se manifiesta como sangre oscura o brillante por el recto. Se debe realizar diagnóstico diferencial con carcinoma, angiodisplasia o colitis ulcerativa crónica; pocos pacientes requieren hemotransfusión, ya que en 75 a 95% el sangrado cesa en forma espontánea o con tratamiento conservador.

Las complicaciones de la diverticulitis son las fistulas intestinales, de vejiga, tegumentos, piso pélvico y vagina; la fistula colovaginal con enfermedad diverticular complicada es casi exclusiva en mujeres con histerectomía previa (80 por ciento).

Cuando ocurren episodios repetidos de diverticulitis subclínica el colon se vuelve fijo, fibrótico y estenosado, lo cual provoca obstrucción, y es más probable en colon sigmoides donde la angulación es mayor. La falta de respuesta al tratamiento de cualquier paciente con diverticulitis aguda en 24 a 48 horas, o la palpación de una masa abdominal, siempre debe despertar la sospecha de absceso intraabdominal; la perforación y la peritonitis requieren diagnóstico y cirugía inmediatos.

TRATAMIENTO

Los pacientes con un cuadro leve de diverticulitis caracterizado por dolor abdominal mínimo a moderado sin repercusión al estado general deben ser tratados como pacientes ambulatorios; se debe iniciar una dieta alta en fibra vegetal con poco residuo; el incremento gradual de la fibra en dos a cuatro semanas reduce las molestias relacionadas con el cambio de llenado intestinal, que deberá ser permanente.

El efecto del salvado grueso, frutas y vegetales tal vez se relacione con mayor retención de agua, lo que permite que unas heces voluminosas y suaves se eliminen con mayor facilidad, por lo que es el tratamiento médico más eficaz para los pacientes con enfermedad diverticular del colon.

El tratamiento de un paciente con diverticulitis varía según la gravedad de los síntomas, duración de la enfermedad, trastornos simultáneos y competencia inmunitaria del enfermo; la mayor parte de los episodios de intensidad leve a moderada se resuelven satisfactoriamente con tratamiento médico, dieta, líquidos claros y antimicrobianos orales (trimetoprim con sulfametoxazol, ampicilina y metronidazol).

Cuando el paciente amerita hospitalización se mantiene en ayuno, se le administran líquidos parenterales y antimicrobianos de amplio espectro por vía endovenosa, y se instala aspiración nasogástrica si presenta vómito o distensión abdominal; el antimicrobiano debe actuar contra gramnegativos entéricos y anaerobios (cefotaxima con clindamicina o metronidazol); con ello la mayoría de los pacientes mejora en un lapso de 48 a 72 h; si esto no sucede o el paciente empeora, se deberá considerar la intervención quirúrgica, y las indicaciones absolutas para ello serán: complicación de la enfermedad, perforación, septicemia, fistula, obstrucción, enfermedad recurrente y deterioro clínico.

El tratamiento del paciente con diverticulitis varía según la gravedad de los síntomas, duración de la enfermedad, trastornos simultáneos y competencia inmunitaria; la mayor parte de los episodios se resuelve de manera satisfactoria con tratamiento médico

LECTURAS RECOMENDADAS

- Brewster NT, Grieve DC, Saunders JH. Double contrast barium enema and flexible sigmoidoscopy for routine colonic investigation. *Br J Surg* 1994;81(3):445-7.
- Cunningham M, Davis JW, Kaups KL. Medical versus surgical management of diverticulitis in patients under age 40. *Am J Surg* 1997;174(6):733-736.
- Elliot TB, Yego S, Irvin TT. Five-year audit of the acute complications of diverticular disease. *Br J Surg* 1997; 84(4):535-9.
- Freeman SR, McNally PR. Diverticulitis; gastrointestinal emergencies. *Med Clin North Am* 1993;5:1219.
- Hunlik DH, Megibow AJ, Balthazar EJ, et al. Computed tomography for the evaluation of diverticulitis. *Radiology* 1984;152:491.
- Thompson WG, Patel DG. Clinical picture of diverticular disease of the colon. *Clin Gastro* 1998;15:903.

115 - Hemorroides

Alpha Escamilla Ruiz
Efrén A. Ledezma Rocher

INTRODUCCIÓN

Normalmente, una porción de recubrimiento del conducto anal está formada por "cojines" especializados muy vascularizados, los cuales consisten en masas específicas de submucosa compacta que contienen vasos sanguíneos, músculo liso y tejido conjuntivo, localizados y denominados lateral izquierdo, anterolateral derecho y posterolateral derecho; estos ayudan a la continencia anal y permiten que el conducto se dilate durante la defecación sin riesgo de laceración.

El deslizamiento hacia abajo de esta porción de recubrimiento anal en forma anormal y acompañado de síntomas se conoce como hemorroides.

Entre los factores predisponentes se encuentran la herencia, la posición erecta, la ausencia de válvulas de los plexos hemorroidales, obstrucción del retorno venoso secundario a aumento de la presión intraabdominal, hipertensión portal, estados diarreicos y enteropatía inflamatoria, y el embarazo como forma mecánica y por cambios hormonales; pero el factor más importante para iniciar el estado patológico es la hiperfunción del esfínter interno junto con el esfuerzo del pujo continuo que ocasiona el estreñimiento crónico.

El factor causal más importante es la hiperfunción del esfínter interno y el esfuerzo del pujo

EPIDEMIOLOGÍA

Se sabe que esta enfermedad es la más común del hombre occidental, ya que por lo menos 5 % de la población presenta sintomatología de hemorroides. Es rara en menores de 30 años de edad, excepto durante el embarazo y el posparto, pero se sabe que la incidencia aumenta con la edad. Es más frecuente en el varón que en la mujer, con relación 2:1, respectivamente.

FISIOPATOLOGÍA

Es bien sabido que el estreñimiento crónico produce esfuerzo y pujo continuo y constante, lo cual hace que se distiendan los soportes de los cojines y haya tendencia al prolapso; al mismo tiempo la mucosa rectal se vuelve flaccida y también se desplaza con el cojin anal, se forma más volumen, y al prolapsarse por afuera del esfínter anal

normotónico pueden estrangularse con posible trombosis del plexo venoso, y posteriormente necrosarse y formar abscesos o pieloflebitis en forma recurrente como parte final y complicada de la enfermedad hemorroidal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las hemorroides externas en la mayor parte de los casos cursan asintomáticas, pero cuando se presenta el primer episodio sólo hay dolor agudo, que se resuelve espontáneamente. Sin embargo, éstas se vuelven sintomáticas cuando se trombosan y presentan dolor agudo en el área de manera continua, con inflamación perianal espontánea o posterior a la defecación precedida de pujo. A la inspección se encuentra una protuberancia subcutánea, y el colgajo cutáneo será el producto final de la hemorroide trombosada, el cual es asintomático y puede extirparse. En las hemorroides internas ocurre sangrado rojo brillante e indoloro al final de la evacuación en forma de goteo o hilo, o puede ser oculto ocasionando anemia.

El dolor es la característica más frecuente de la enfermedad, sobre todo si hay edema, trombosis o prolapso

El dolor es la característica principal de la enfermedad, y es altamente sensible y específico, principalmente si se acompaña de trombosis, edema o prolapso irreductible.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Hay varios procedimientos de tipo instrumental que son de utilidad:

- La anoscopia es el examen definitivo y se efectúa para valorar el grado de la enfermedad, determinar el grado de prolapso y ayuda a descartar las fisuras.
- La proctosigmoidoscopia es útil para observar el recto y el colon inferior a fin de excluir carcinomas y enteropatía inflamatoria.
- El colon por enema es útil en caso de presentar síntomas inespecíficos o poco atribuibles a enfermedad hemorroidal, y también se realiza a pacientes con historia familiar de riesgo de neoplasias.
- La colonoscopia es el procedimiento complementario del colon por enema bajo las mismas indicaciones.

La anoscopia es el examen que permite establecer el diagnóstico, y determina el grado de prolapso y la presencia de fisuras

Así pues, la anoscopia y la rectosigmoidoscopia son los estudios especiales con mayor sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad de tipo hemorroidal.

PROCEDIMIENTO DIAGNOSTICO

El examen de los pacientes con enfermedad hemorroidal deberá realizarse en el siguiente orden:

- Exploración general para determinar el estado general de salud y en particular excluir enfermedad asociada con sangrado y dolor perianal, o enfermedad hepática con hipertensión portal.
- Inspección para detectar etapas avanzadas o grado de enfermedad hemorroidal, así como excluir lesiones concomitantes.
- Exploración digital para descartar neoplasias de localización baja en el conducto anal y evaluar el tono del esfínter anal.

Debe realizarse exploración digital para descartar neoplasias y valorar el tono del esfínter

Posteriormente se efectuará exploración instrumental, como anoscopia, proctosigmoidoscopia, colon por enema de bario, y finalmente colonoscopia en caso de requerirse, todos con las mismas indicaciones y especificaciones antes mencionadas.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Durante el examen de la enfermedad hemorroidal deberán descartarse otras entidades, como las siguientes:

- El prolapso mucoso rectal, que a menudo se confunde con hemorroides pero el cual difiere en que en la mayor parte de los casos los cojines son pequeños en el prolapso rectal y no así en las hemorroides, donde son prominentes.
- Las papilas anales hipertróficas, que se deben principalmente a otra entidad anorrectal asociada, como las fisuras, que por lo regular son asintomáticas.
- Entre otras entidades se encuentran el pólipo, el melanoma, el carcinoma, el prolapso rectal, las fisuras, los abscesos intrasfinterianos y el endometrioma perianal, en los cuales será de gran ayuda la exploración instrumental para el diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

Como medida preventiva primordial se debe disminuir el esfuerzo y el pujo continuo secundario al estreñimiento crónico mediante una dieta que incluya la cantidad suficiente de fibra para formar bolo fecal voluminoso; ingerir suficientes líquidos; evitar en lo posible productos lácteos, y administrar laxantes de heces.

El tratamiento quirúrgico varía desde simples ligaduras en el consultorio para un colgajo cutáneo hasta hemorroidectomía cerrada de urgencia para hemorroides internas complicadas.

La medida preventiva primordial consiste en disminuir el esfuerzo y el pujo del estreñimiento crónico con una dieta que incluya abundante fibra para formar un bolo fecal voluminoso

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Son propias de la enfermedad así como del tratamiento quirúrgico empleado. Por ello puede ocurrir desde sangrado mínimo, como una hemorragia considerable o una trombosis, hasta gangrena. Según la técnica quirúrgica empleada se pueden desarrollar estenosis, abscesos, fistulas, fisuras o daño permanente de los músculos del esfínter.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Burkitt DP. Hemorrhoids, varicose veins and deep vein thrombosis. Epidemiologic features and suggested causative factors. *Can J Surg* 1985;18:483.
- Goldbert G, Nitva T. Fundamentos en cirugía rectal. México: Limusa, 1992; 103.
- Graham-Stewart GW. What causes hemorrhoids? A new theory of ethiology. *Dis Col Rect* 1987;6:333.

116 ■ Fisuras y fístulas anales

Alpha Escamilla Ruiz

HISTORIA NATURAL Y FACTORES DE RIESGO

La formación de fisuras anales se debe a traumatismo del conducto anal, de ordinario por el paso de bolo fecal grande y duro. La persistencia de la fisura es por una anomalía del esfínter interno que condiciona la cronicidad con sus inevitables infecciones recurrentes.

Entre los factores predisponentes se encuentran estreñimiento crónico, anomalías anatómicas del esfínter anal, enteropatía inflamatoria o enfermedad de Crohn, cirugía anal previa (hemorroidectomía o fistulectomía), parto, diarrea crónica, mala cicatrización con estenosis, traumatismo mecánico directo por relaciones sexuales ana-

El traumatismo es el factor primordial para el desarrollo de fisuras, seguido por infección concomitante, que las vuelve crónicas

les, tuberculosis, actinomycosis, cuerpo extraño, carcinoma, linfogranuloma venéreo, inflamación pélvica, traumatismos directos o indirectos, radiaciones, linfomas o leucemias.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las fisuras son más comunes en adultos jóvenes o de edad media, aunque es posible encontrarlas a cualquier edad; tienen la misma frecuencia en el varón que en la mujer, y sólo varía la localización: es anterior en 10% de las mujeres y sólo en 1% de los varones, ya que en ellos se localiza más a menudo en la línea media posterior. Actualmente ha aumentado la incidencia en homosexuales por el tipo de práctica sexual.

FISIOPATOLOGIA

El traumatismo es el factor primordial de desarrollo de fisuras, seguido por la infección concomitante que las vuelve crónicas, y finalmente la anormalidad del esfínter interno anal que ocasiona su persistencia.

Se ha demostrado que en pacientes con fisuras la presión en el esfínter anal es mayor aún en estado de reposo; después de la distensión rectal hay relajamiento del esfínter interno seguido por una contracción anormalmente excesiva, y este espasmo brusco es la causa de dolor intenso.

Cualquier obstrucción de los conductos de las glándulas anales da lugar a infección crónica, lo que condiciona la persistencia de una fisura anal y además ayuda a que se extienda incluso a través de los músculos del esfínter externo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma primordial es el dolor en el ano durante la defecación o después de ésta

El síntoma primordial en las fisuras anales es el dolor en el ano durante la defecación o después de ésta, el cual se describe como agudo y lacerante, y posteriormente ardoroso y persistente; a veces puede haber secreción serosa acompañada de prurito. En ocasiones los pacientes cursan con tenesmo vesical, polaquiuria y dispareunia en la mujer.

La lesión se localiza a la inspección y se observa la tríada característica de fisura anal crónica, o sea, hemorroide centinela, úlcera anal y papila anal hipertrófica

La lesión se localiza a la inspección, y se observa la tríada característica de una fisura anal crónica: hemorroide centinela, úlcera anal y papila anal hipertrófica.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Los procedimientos instrumentales tienen utilidad tanto para el diagnóstico de fisuras como para el de fistulas anales.

- La anoscopia ayuda a evaluar la cronicidad del proceso y delimitar las lesiones; asimismo, sirve para excluir hemorroides internas o proctitis concomitante, y en las fistulas se puede localizar la abertura interna del conducto anal y su trayecto.
- La sigmoidoscopia debe realizarse después del proceso agudo para descartar enteropatía inflamatoria o carcinomas; también es útil para diferenciar si la abertura de la fistula corresponde al conducto anal o rectal.
- La biopsia de las lesiones es muy importante para descartar enfermedades concomitantes.
- El colon por enema se indica en caso de fistulas anales recurrentes para descartar la enfermedad de Crohn.
- La fistulografía es útil para delinear el trayecto de las fistulas, principalmente extraesfinterianas de origen pélvico.

DIAGNOSTICO

Debe realizarse en igual orden para ambos padecimientos, pero en el caso de las fistulas se requerirá de estudios especiales.

- Examen general del paciente con su historia clínica y examen físico orientados hacia el diagnóstico de enfermedades asociadas o como causa primaria de fisuras o fistulas.
- Examen digital con palpación de la piel, que se realiza siguiendo trayectos de la inflamación o de conductos en búsqueda de abscesos, hemorroides o fistulas internas.
- El sondeo es útil en fistulas anales para seguir su trayecto y evitar la formación de falsos conductos.

Posteriormente se realizan anoscopia, sigmoidoscopia, colon por enema, fistulografía e incluso toma de biopsias, si el caso lo requiere.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es importante señalar que cuando una fisura se encuentra fuera de la línea media debe sospecharse enfermedad sistémica específica, y en el caso de fistulas anales también se pensará en enfermedad sistémica. El diagnóstico diferencial se establece con las entidades mencionadas en el cuadro 116-1.

Cuando una fisura se encuentra fuera de la línea media debe sospecharse enfermedad sistémica específica

TRATAMIENTO

El tratamiento médico conservador radica en el buen control de la enfermedad sistémica que originó las lesiones anales; también se recomienda llevar a cabo las medidas preventivas para evitar el estreñimiento crónico y el traumatismo directo y continuo de las relaciones sexuales anales. Pueden ser útiles los analgésicos, los antibióticos e incluso los antiinflamatorios locales. Sin embargo, es indispensable la intervención quirúrgica ante la sola presencia de una fístula. En el caso de las fisuras anales, la indicación quirúrgica depende de la cronicidad, el dolor persistente, el sangrado y la falta de respuesta al tratamiento médico.

El tratamiento médico conservador radica en llevar a cabo las medidas preventivas para evitar el estreñimiento crónico y el traumatismo directo y continuo de las relaciones sexuales anales

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Entre las principales se encuentran los abscesos, así como la infección crónica o recidivante y el dolor persistente. Como complicaciones quirúrgicas pueden mencionarse sangrados, estenosis, retardo de la cicatrización, recurrencia e incontinencia anal.

PROFILAXIS

La profilaxis se dirige a evitar el estreñimiento crónico y los traumatismos externos. Se sugieren baños de agua tibia, incrementar la ingestión de fibra y líquidos en la dieta,

Cuadro 116-1. Lesiones con las que debe hacerse el diagnóstico diferencial entre fisuras y fistulas anales

<i>Fisuras</i>	<i>Fístulas</i>
Absceso perianal	Absceso de la glándula de Bartholin
Lesiones dérmicas	Quistes superficiales
Enteropatía inflamatoria	Hidradenitis supurativa
Carcinoma de ano	Tuberculosis
Sífilis	Actinomicosis
Tuberculosis	Osteomielitis pélvica
Condilomas	Fisuras
Leucemias	Carcinomas
Linfomas	
Abrasión anal	

evitar lácteos, dar laxantes ablandadores de materia fecal, y dilatación fisiológica del esfínter anal.

Si las fisuras o las fistulas son secundarias a una enfermedad sistémica es prioritario el control de la enfermedad que las origina.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Hanley P, Ray JE, Pennington EE. A ten years follow up study of fistula in ano. *Dis Col Rect* 1987;19:507-512.
- Janicke DM, Pundt MR. Anorectal disorders. *Emerg Med Clin North Am* 1996;14(4):757-88.
- Kumar D. Perianal and anorectal conditions. *Br J Hosp Med* 1996;55(8):464-7.
- Mazier WP. Hemorrhoids, fissures, and pruritus ani. *Surg Clin North Am* 1994;74(6): 1277-92.
- Nagle D, Rolandelli RH. Primary care office management of perianal and anal disease. *Prim Care* 1996;23(3):609-20.

117 - Colecistitis

Roberto López Espinosa

DEFINICIÓN

Consiste en una inflamación de la pared de la vesícula biliar, la cual puede ser aguda o crónica como consecuencia de la dificultad para vaciar su contenido. En 95% de los casos se debe a un cálculo impactado en el cuello de la vesícula o en el conducto cístico; en el restante 5% la entidad es acalculosa.

HISTORIA NATURAL (EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA)

Puede haber remisión espontánea de los síntomas en 75% de los casos, pero 25% presentará un cuadro similar en el siguiente año y 60% dentro de los siguientes seis años

El cuadro causado por una colecistitis suele tener buen pronóstico; sin embargo, los factores que más influyen en el riesgo y desenlace de la enfermedad son las complicaciones que pueden presentarse, la edad del enfermo y la presencia de enfermedades concomitantes, como diabetes mellitus, y alteraciones cardiovasculares y renales. En 75% de los casos puede haber remisión de los síntomas, pero de éstos, 25% presentará un cuadro similar en el siguiente año y 60% lo hará dentro de los siguientes seis años. Por otro lado, 25% de todos los pacientes presentan complicaciones a pesar del tratamiento conservador. La versión crónica de la entidad puede permanecer asintomática por años, y agudizarse y presentarse como alguna complicación.

Entre los factores predisponentes se hallan todos aquellos que contribuyen a la formación de cálculos biliares de colesterol y pigmentarios; en la colecistitis acalculosa se incluye a pacientes con traumatismos y quemaduras graves, y aquellos en periodos puerperal y posoperatorio de cirugía de alto riesgo; a quienes padecen vasculitis, adenocarcinoma vesicular obstructivo, diabetes mellitus, torsión de la vesícula, infecciones (por *Leptospira*, *Salmonella* o *Vibrio cholerae*), infecciones parasitarias o vesiculares, enfermedades sistémicas cardiovasculares, sarcoidosis, tuberculosis, sífilis, actinomicosis y periodos prolongados de alimentación parenteral total. La colecistitis enfisematosa, conocida como gaseosa o neumocolecistitis, es una variante sumamente grave de la colecistitis aguda.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La colecistitis ocurre en 40% de las mujeres y 8% de los varones mayores de 40 años de edad

Esta enfermedad se encuentra en la mayor parte de los países occidentales. Se cree que la padecen 40% de las mujeres y 8% de los varones mayores de 40 años de edad. En México se ha observado en casi 10% de la población general.

FISIOPATOLOGIA

Si por alguna razón se ha obstruido el vaciamiento biliar, la pared de la vesícula puede presentar cambios inflamatorios leves (como hiperemia, edema, ligera distensión) o incluso aumentar de tamaño, tensarse y adquirir un color rojo grisáceo o verde azulado que puede indicar alteraciones gangrenosas en la cara serosa de la vesícula. Estos tipos de inflamación son mecánicos, caracterizados por distensión e isquemia de la pared por aumento de la presión intraluminal; químicos, por liberación de enzimas y factores tisulares (histicos) locales y bacterianos ocasionados por gérmenes como *Escherichia coli* (el más frecuente), y anaerobios hasta en 40% de los casos, como *Bacteroides fragilis*; otros microorganismos encontrados han sido *Streptococcus* del grupo D, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Helicobacter pylori* y *Actinomyces*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La colecistitis tiene variadas presentaciones y no sigue un patrón establecido; sin embargo, el dolor es la expresión más destacada y concuerda con el del cólico biliar. La molestia inicial suele centrarse en el epigastrio en forma de dolor sordo pero constante que aumenta de intensidad; al alcanzar su acmé puede variar y simular un cólico intestinal, aunque no desaparece. Cuando el dolor llega de los nervios viscerales a los parietales por difusión del proceso, se localiza en el cuadrante superior derecho y puede haber rigidez muscular; si al inicio se localiza en este sitio, puede suponerse que la distensión de la vesícula se ha producido con gran rapidez y el comienzo por ende ha sido brusco. Puede haber signo de Murphy y también se describe irradiación a la región subescapular derecha, al extremo del hombro derecho (5% de los casos), al cuadrante superior izquierdo del abdomen y a la región subescapular izquierda; el dolor puede incluso ser de tipo circular en el tronco. La perforación de la vesícula o el drenaje de un absceso pericolecístico manifiesta los signos de irritación peritoneal. Puede observarse un paciente con anorexia y náuseas en 90% de los casos y vómitos en 50 a 85%; la fiebre que suele acompañar a estos enfermos depende de la intensidad de la inflamación, y en los casos no complicados puede ser de 37.8°C; en 20% de los sujetos hay distensión abdominal.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El diagnóstico depende de una historia clínica meticulosa y una exploración física completa. El dolor súbito en el cuadrante superior derecho con fiebre, aunado a una cuenta de 10 000 a 15 000 leucocitos/mm³, con predominio de polimorfonucleares, sugieren colecistitis aguda. En 25% de los pacientes, la bilirrubina sérica se encuentra entre 1 y 5 mg/100 ml, y cifras mayores sugieren obstrucción del colédoco por un cálculo; la liberación de aminotransferasas no suele superar las 400 U; la fosfatasa alcalina puede elevarse al doble de sus valores normales.

Las alteraciones electrocardiográficas son frecuentes pero inespecíficas, como disminución de la amplitud o inversión de las ondas T, y la aparición de contracciones auriculares o ventriculares prematuras. La radiografía simple de abdomen tiene el costo más bajo de los estudios de gabinete y los beneficios que aporta son amplios; en la zona vesicular puede demostrar lo siguiente: a) cálculos radiopacos; b) calcificación de la pared; c) bilis en leche calcica; d) asa centinela de intestino delgado; e) un cálculo en el intestino y aire en el árbol biliar, y f) gas en la luz y la pared.

La colangiografía intravenosa sólo se usa si no hay otros medios diagnósticos, en pacientes no ictericos o con ictericia leve, y para distinguir el trastorno de una pancreatitis aguda. El ultrasonido de tiempo real de la vía biliar tiene gran sensibilidad y especificidad; las tasas de falsos positivos y de falsos negativos varían entre 2 y 4%; si hay una vesícula normal y sin dolor es poco probable el diagnóstico; en cambio, será muy evidente si se descubre: a) que el dolor a la exploración física está sobre la vesícula; b) que hay cálculos en su interior (en 90 a 95 % de los casos), y c) que hay irregularidades y engrasamiento de la pared. Este último punto también es válido para la colecistitis crónica.

Hay aumento de la bilirrubina sérica 1 a 5 mg en 25% de los casos, y cifras mayores sugieren obstrucción del colédoco

Con ultrasonido de tiempo real, las tasas de falsos positivos y falsos negativos varían entre 2 y 4 por ciento

En los centros médicos donde se dispone de medicina nuclear, el gammagrama biliar con ácido iminodiacético marcado con ^{99m}Tc tiene una exactitud para el diagnóstico de 97% cuando se observa en el hígado, la vía biliar principal y el duodeno, pero no en la vesícula; en cambio, si se observan el hígado y la vía biliar completos, incluyendo la vesícula, el diagnóstico puede descartarse con 98% de exactitud. La tomografía axial computada de abdomen tiene un costo elevado y expone al paciente a gran cantidad de radiación y no ofrece más información diagnóstica que la señalada con los estudios anteriores. La laparotomía exploradora todavía se prefiere sobre la laparoscopia cuando los síntomas son graves, persistentes y el diagnóstico no ha podido establecerse razonablemente con los métodos no invasivos disponibles.

DIAGNOSTICO

Siempre se iniciará con una historia clínica completa. La sospecha diagnóstica obligará a solicitar biometría hemática y pruebas de función hepática, además de radiografía simple de abdomen y ultrasonido de tiempo real para confirmar los datos referidos previamente. Estos estudios son suficientes para efectuar el diagnóstico; sin embargo, ante un cuadro de colecistitis crónica acalculosa, el estudio de elección es la colecistografía oral. Si se logra el diagnóstico, el siguiente paso es la colecistectomía, pero si no lo hay puede ayudar el drenaje biliar; si aún así no hay confirmación, se debe pensar en otra causa que sugiera colecistitis.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El principal diagnóstico diferencial es con pancreatitis aguda

Debe considerarse que un dolor que semeja cólico biliar puede ser producido por una comida rica en grasas, por una comida copiosa después de un periodo prolongado de ayuno e inclusive por una comida normal. Por otro lado, las enfermedades con las que se debe efectuar el diagnóstico diferencial incluyen, en primer término, la pancreatitis aguda, que inclusive puede aparecer simultáneamente y plantear un problema aún más grave; las alteraciones hepáticas, como la hepatitis alcohólica aguda y la hepatitis viral, que pueden confundirse con la colecistitis; los trastornos del hemidiafragma derecho; las enfermedades del pulmón derecho, como neumonía basal, e inclusive la tromboembolia pulmonar; alteraciones cardíacas como la insuficiencia coronaria; en ocasiones también con úlcera péptica perforada, gastritis y esofagitis por reflujo; trastornos del colon, como diverticulitis, carcinoma y colon irritable; enfermedades renales, como cálculos e infecciones; radiculitis, como artrosis o tumores de nervio periférico, e inclusive el espasmo del esfínter de Oddi.

PROFILAXIS

Incluye todas las medidas que procuren impedir la formación de cálculos de colestérol o pigmentarios y evitar, en la medida de lo posible, los estados de estrés descritos anteriormente.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

La gangrena confluyente es más común en varones y diabéticos

La entidad misma suele ocasionar una serie de complicaciones de las que hay que estar atentos. La gangrena confluyente o en placas es más común en varones y diabéticos. La perforación puede abrir la cavidad peritoneal, ser cubierta por la formación de absceso o hacer fistulas en un órgano adyacente. Si la bilis con bacterias permanece en estasis se favorece el empiema de la vesícula. Cabe mencionar que la precipitación de sales de calcio y colesterol en la vesícula puede producir un aspecto de leche, distribuirse en su pared e interpretarse en una radiografía como "porcelana".

Casi 30% de las colecistitis producen cierto grado de pancreatitis

Cerca de 30% de las colecistitis producen cierto grado de pancreatitis. La colangitis suele ser secuela de la infección de un colédoco con cálculos. El absceso subdiafrag-

mático o subhepático puede ser consecuencia de una acumulación pericolecística avanzada. La colangitis ascendente superpuesta ocasiona un absceso intrahepático. El hemoperitoneo es muy raro pero puede aparecer después de necrosis, perforación y hemorragia de la vesícula. Otra complicación excepcional es la hemobilia, que causa hemorragia gastrointestinal. Por último, la pericolecistitis adyacente al píloro puede obscurirlo en forma también muy rara.

TRATAMIENTO

Se divide en dos aspectos importantes: el médico y el quirúrgico, y la clave de su éxito es la individualización de los casos. Cualquier paciente con sospecha de colecistitis aguda debe ser hospitalizado para acelerar y facilitar el diagnóstico, y en caso necesario para corregir deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico y otras alteraciones bioquímicas.

Se sugiere ayuno total y reposo absoluto, así como aspiración nasogástrica continua y soluciones parenterales adecuadas que permitan cubrir las necesidades calóricas diarias. Para mitigar el dolor puede indicarse meperidina subcutánea, nitroglicerina sublingual, sulfato de atropina subcutánea y bromuro de propantelina intramuscular. Se ha empleado glucagon intravenoso por su efecto espasmolítico, así como indometacina intravenosa.

Siempre debe considerarse que la infección bacteriana puede complicar esta entidad en gran porcentaje de casos, y para evitarlo se recurre a los antibióticos, que se emplean de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, como ampicilina, gentamicina o amikacina (según la depuración de creatinina), cloranfenicol, clindamicina, cefotaxima, moxalactam y piperacilina.

Una vez estable el enfermo no debe retrasarse el tratamiento quirúrgico; este simple hecho disminuye la morbilidad y el costo de hospitalización. La cirugía de urgencia debe reservarse para pacientes con pancreatitis grave. Las complicaciones posoperatorias disminuyen con la cirugía laparoscópica, pero puede haber trastornos pulmonares como atelectasia, formación de abscesos subfrénicos, hemorragias internas o externas, fistulas bilioentéricas y escape de bilis. Los síndromes poscolecistectomía incluyen: a) estenosis biliares; b) cálculos biliares retenidos; c) síndrome del muñón del conducto cístico; d) estenosis o discinesia del esfínter de Oddi, y e) diarrea o gastritis inducida por sales biliares.

Una vez estabilizado el paciente no debe retrasarse la cirugía

REHABILITACIÓN

Se consideran dos puntos de vista: a) si se ha practicado intervención quirúrgica, el enfermo mantendrá reposo relativo hasta reincorporarse a sus actividades diarias, y no requiere medicina física de rehabilitación; b) se instruirá al paciente en cuanto a los hábitos de alimentación, que debe ser baja en grasas. Si después de una colecistitis aguda no se hubiera intervenido quirúrgicamente, se recomienda hacer un programa para ello, pues existe la posibilidad de que se convierta en crónica.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Duane WC. Patogenia de los cálculos biliares: implicaciones terapéuticas. *Hospital Practice* 1992; 1:202.
- Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham study. *J Chronic Dis* 1966; 19:273.
- Howard RJ. Acute acalculous cholecystitis. *Am J Surg* 1981;141:194.
- Jarvinen HJ. Biliary bacteremia at various stages of acute cholecystitis. *Acta Chir Scand* 1980; 146:427.
- Mitchell A, Morris PJ. Trends in management of acute cholecystitis. *Br Med J* 1982;284:27.
- Roslyn JJ, DenBesten L, Thompson JE, Silverman BF. Roles of lithogenic bile and cystic duct occlusion in the pathogenesis of acute cholecystitis. *Am J Surg* 1980; 140:126.

118 ■ Litiasis biliar

Isidro Ramírez Franco
Marco A. Valladares Lepine

DEFINICIÓN Y DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La formación de los "Utos" ocurre principalmente en la vesícula biliar (colecistolitiasis) o en la vía biliar (coledocolitiasis). La incidencia en Estados Unidos en estudios de necropsia en sujetos mayores de 40 años es de 20% en mujeres y 8% en varones. Los estudios realizados en México revelan una incidencia similar, así como en la composición de los cálculos (80% de colesterol y 20% pigmentarios). La colecistectomía representa la cirugía electiva realizada con mayor frecuencia en Estados Unidos (500 000 al año).

Los factores predisponentes son como sigue:

Cálculos de colesterol. Factores demográficos (condición socioeconómica baja); factores hereditarios (más frecuente en nativos americanos, como los indios pima, menos en mestizos, como mexicanos y chilenos, y aún menos en caucásicos); factores que incrementan la secreción de colesterol (mayor edad, sexo femenino, obesidad, pérdida rápida de peso y uso de hormonales), y factores que disminuyen la motilidad vesicular (alimentación parenteral total, embarazo y uso de ocreotide).

Cálculos pigmentarios. Hemólisis crónica y cirrosis hepática (cálculos negros), e infecciones crónicas del árbol biliar (cálculos cafés).

Los factores predisponentes consisten en cálculos de colesterol (factores demográficos, hereditarios, que incrementan la secreción de colesterol, que disminuyen la motilidad vesicular) y cálculos pigmentarios (hemólisis crónica y cirrosis hepática, e infecciones crónicas del árbol biliar)

PATOGENIA

Cálculos de colesterol. Se forman por la precipitación de colesterol en la bilis. El colesterol es esencialmente insoluble en agua y requiere de la actividad detergente de las sales biliares para mantenerse en solución en forma de micelas. El hígado es el órgano encargado del metabolismo del colesterol, ya que puede sintetizarlo y es el único que logra eliminarlo. Además de la síntesis, los hepatocitos capturan colesterol de las lipoproteínas circulantes. Los mecanismos responsables de la secreción de colesterol aún no se conocen con exactitud.

Después de la publicación del trabajo pionero de Admirand y Small, hace más de 30 años, se han identificado tres defectos patogénicos: supersaturación, nucleación (al parecer el más importante) y crecimiento de cristales, así como trastornos de la motilidad vesical (fracción de eyección baja).

Cálculos pigmentarios. Los litos pigmentarios negros están compuestos en primer término de bilirrubinato de calcio, y se presentan en situaciones en las que el hígado secreta una mayor proporción de bilirrubina no conjugada como consecuencia de su relación con enfermedades hemolíticas crónicas primarias (talasemia, esferocitosis) o secundarias (prótesis cardiovasculares, hipersplenismo por hipertensión portal). Las alteraciones fisiopatológicas importantes en los pacientes con hepatopatía crónica serían una menor capacidad de conjugación hepática de bilirrubina libre y una menor secreción de sales biliares, además del hipersplenismo por hipertensión portal.

Los cálculos cafés son resultado de infección por bacterias anaerobias de la bilis, los cuales se han comprobado por haberse encontrado citoesqueletos bacterianos en los litos. Las bacterias enterales producen glucuronidasa beta (que desconjuga la bilirrubina) y fosfolipasa A (que produce ácido palmítico); estos productos aniónicos forman fácilmente precipitados calcícos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La historia natural de la litiasis vesicular se define en dos grupos de individuos: asintomáticos (70 a 80% permanecieron asintomáticos después de seguimiento a 10 años) y

sintomáticos. El síntoma central es el dolor, el cual es de origen visceral, por lo regular mal localizado, pero con frecuencia referido hacia el abdomen superior; puede ser precipitado por una comida, pero a menudo no hay eventos precipitantes. Rara vez es "cólico"; alcanza una meseta de dolor máximo en 15 minutos a una hora, se mantiene con esta intensidad por una hora y disminuye para desaparecer al término de tres a cuatro horas de su inicio. En la mitad de los pacientes hay irradiación del dolor al área subescapular derecha.

El sustrato anatomopatológico de los pacientes con "cólicos biliares simples" (ya descrito) consiste en no presentar elementos de inflamación aguda, la mucosa es normal y se encuentra fibrosis e infiltración linfocitaria de la pared; estos son los elementos que permiten el diagnóstico histopatológico de colecistitis crónica.

Estos pacientes pueden tener náuseas y vómito por distensión de la vesícula o de la vía biliar. Los síntomas dispépticos que se presentan en ausencia de dolor no tienen importancia clínica, ya que: 1) se presentan en igual frecuencia en pacientes con colelitiasis que en aquellos que no la tienen, y 2) en pacientes sometidos a colecistectomía, estos síntomas curan en menos de la mitad de los enfermos.

El dolor que dura por más de seis horas sugiere colecistitis, la complicación más frecuente. La inflamación de la pared de la vesícula biliar se asocia a dolor abdominal, hiperalgesia del hipocondrio derecho, fiebre y leucocitosis; en 90% de los casos se debe a obstrucción del conducto cístico por un lito (el restante 10% corresponde a colecistitis alitiásicas).

Cuando hay ictericia en presencia de litiasis biliar puede deberse a: 1) síndrome de Mirizzi (compresión del lito en el cístico sobre el conducto hepático común), o 2) coledocolitiasis (obstrucción del colédoco por un lito en su migración al duodeno).

La colecistitis es un cuadro que amerita hospitalización para vigilancia; sus complicaciones potencialmente graves son: a) hidrocolecisto y piocolecisto; b) gangrena y perforación; c) fistula biliodigestiva e ileobiliar.

El síntoma central es el dolor; es de origen visceral, por lo regular mal localizado, pero con frecuencia referido al abdomen superior

El dolor que dura más de seis horas sugiere colecistitis

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La radiografía simple de abdomen ayuda a diagnosticar 10 a 15% de los cálculos mixtos, y alrededor de 50% de los cálculos pigmentarios. La colecistografía oral tiene una sensibilidad de 90% de los casos, está contraindicada durante el embarazo, y la vesícula biliar no se opaca si la bilirrubina sérica está por arriba de 3 mg/100 ml; los cálculos muy pequeños pueden pasar inadvertidos, y quizá su mejor indicación sea para evaluación de movilidad vesicular antes del tratamiento con ácidos biliares o cuando no haya disponibilidad de ultrasonido.

El ultrasonido de abdomen superior tiene una sensibilidad mayor de 95 %, puede identificar litos de 2 mm por sombra acústica y no hay contraindicaciones; su sensibilidad baja notoriamente en litos del colédoco; en la actualidad se considera el examen radiológico diagnóstico de elección para enfermedad litiásica vesicular. Cuando hay ictericia o elevación de la fosfatasa alcalina, el ultrasonido puede detectar dilatación de la vía biliar, pero si no se observa lito, un examen diagnóstico y potencialmente terapéutico complementario es la colangiografía endoscópica. La gammagrafía con derivados marcados del ácido inmuoacético es el estudio de elección para la colecistitis aguda, con sensibilidad de 95%. La tomografía axial computada en general tiene poca sensibilidad en casos de colelitiasis o para diagnóstico de colecistitis.

Mediante radiografía simple de abdomen se diagnostica 10 a 15% de los cálculos mixtos, y alrededor de 50% de los cálculos pigmentarios

El ultrasonido de abdomen superior tiene una sensibilidad mayor de 95% y se pueden identificar litos de 2 mm por sombra acústica

TRATAMIENTO

Se recomienda no proporcionar tratamiento alguno a pacientes en quienes se descubre la enfermedad de manera incidental o por síntomas vagos (dispépticos) en ausencia de dolor, excepto: 1) pacientes que van a ser sometidos a trasplante; 2) individuos que van a realizar un viaje prolongado a algún sitio donde la atención quirúrgica sea inaccesible (p. ej., viajes espaciales); 3) pacientes con muy alto riesgo de desarrollar cáncer de vesícula biliar (vesícula en porcelana). Los pacientes diabéticos representan un grupo en el que el tratamiento profiláctico es controvertido. A pesar de que el individuo diabético

Aunque el individuo diabético desarrolla complicaciones de mayor gravedad que el no diabético, la frecuencia es similar, y muchos expertos consideran que no debe tratarse la colecistolitiasis en ausencia de síntomas aunque aparezca en un diabético

desarrolla complicaciones de mayor gravedad que el no diabético, la frecuencia de complicaciones es similar, y muchos expertos consideran que la colecistolitiasis no debe tratarse en ausencia de síntomas aunque ocurra en un individuo diabético.

Cuando aparece "cólico biliar simple" hay dos tendencias. Puede recomendarse tratamiento o esperar a un segundo ataque, pues hasta 30% de los individuos con un primer cuadro de dolor no lo vuelven a presentar. Cuando hay colecistitis el enfermo debe ser hospitalizado para evaluación y tratamiento. Es frecuente la contracción de volumen por vómito y poca ingesta y deben administrarse líquidos y electrolitos parenterales. Inicialmente se dejará al paciente en ayuno, y si hay distensión se recomienda colocar sonda nasogástrica; en general no se administran antibióticos a menos que haya probabilidad de infección, complicación, o ambas, de acuerdo con las condiciones clínicas.

Una vez establecida la indicación de tratamiento deberá elegirse el mejor según la propia indicación, disponibilidad de recursos y preferencias del paciente.

El estándar de oro en la actualidad es la colecistectomía laparoscópica, ya que es poco invasiva, se acorta el tiempo hospitalario, la recuperación es rápida y el gasio es menor; sin embargo, estos buenos resultados sólo se brindan cuando se dispone de equipo experimentado. Las lesiones que pueden aparecer en la vía biliar suelen ser más graves que en la colecistectomía abierta, que sigue siendo una buena alternativa. En ambos casos se extirpa la vesícula biliar, la cual originó los litos en la mayor parte de los casos, y las recidivas son poco frecuentes.

En los pacientes con alto riesgo quirúrgico o en aquellos que no deseen operarse existen alternativas de tratamiento, pero con ciertos requisitos previos.

El tratamiento de disolución a 12 meses con ácidos biliares orales (quenodesoxicólico y ursodesoxicólico) puede tener un porcentaje razonable de éxito (50%) en pacientes con vesícula funcional (no escleroatrófica) y con litos de diámetro hasta de 2 cm (idealmente de 1 cm o menos).

La litotricia extracorpórea con ondas de choque tiene prácticamente los mismos criterios de inclusión que la disolución con ácidos biliares orales, y en ocasiones se emplean de manera conjunta. El costo es mayor y es un método que no ha sido aprobado por la FDA para tratamiento de la litiasis vesicular; se usa principalmente en Europa.

En ambos casos, alrededor de 10% de los pacientes con litiasis vesicular que ameritan tratamiento son elegibles para estas alternativas; cerca de 50% tienen recidiva a cinco años, lo que requiere de nuevo tratamiento.

Otra alternativa practicada en pocos centros hospitalarios es la disolución con solventes por contacto administrados por catéter percutáneo con metilterbutil éter o monooctanoína, pero con el advenimiento de la cirugía laparoscópica se utiliza cada vez con menos frecuencia.

En pacientes críticamente enfermos con muy alto riesgo quirúrgico se ha desviado la vesícula biliar o la vía biliar mediante instalación percutánea de un catéter por técnicas de radiología intervencionista o con endoscopia.

El tratamiento de elección en la coledocolitiasis es el endoscópico; se realiza esfinterotomía y posteriormente extracción de litos por litotricia mecánica o arrastre con canastilla de Dormia o extracción con sonda de balón. Deben administrarse antibióticos adecuados en todos los casos de obstrucción de la vía biliar.

El estándar de oro en la actualidad es la colecistectomía laparoscópica

En pacientes críticamente enfermos con muy alto riesgo quirúrgico se ha desviado la vesícula biliar o la vía biliar mediante instalación percutánea de un catéter por técnicas de radiología intervencionista o endoscopia

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bilhartz LE, Horton JD. Gallstone disease and complications. *En: Sleisenger & Fortran's. Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1998;1:948-972.*
- Duane DC. Something in the Way She Moves: Gallbladder Motility and Gallstones. *Gastroenterology* 1996;111:823-5.
- Hofmann AF. Gallstone disease: Physicochemical research joins empirical surgery. *Gastroenterology* 1997;113:341-4.
- Méndez-Sánchez N, Vega H, Uribe M, et al. Risk factors for gallstone disease in Mexicans are similar to those found in Mexican-Americans. *Dig Dis Sci* 1998;43:935-9.
- Rigotti A, Nervi F. Manifestaciones clínicas y tratamiento de la litiasis biliar. *En: Valenzuela J, Rodés J (ed). Gastroenterología y hepatología. Santiago de Chile: Mediterráneo, 1996;496-501.*

119 ■ Pancreatitis aguda

Ruperto Martínez Mata

CONCEPTO

La pancreatitis aguda es un síndrome clínico caracterizado por dolor abdominal, elevación de la amilasa sérica, la urinaria o de ambas, así como de la lipasa sérica, con manifestaciones sistémicas y complicaciones bien establecidas cuya presentación es heterogénea. El diagnóstico no es fácil, ya que hasta en 50% de los casos se hace por necropsia.

HISTORIA NATURAL, PRONOSTICO Y FACTORES DE RIESGO

El curso clínico de la pancreatitis aguda es muy variable. La mayor parte de los casos son leves con tendencia a autolimitarse, y se considera que en 25% los ataques son severos; la presentación más grave es la pancreatitis necrosante. Las complicaciones se deben a falla orgánica multisistémica a la primera semana de iniciado el trastorno, con mortalidad de 60% por insuficiencia respiratoria, la cual suele ser leve y manifestarse por hipoxemia, atelectasia, derrame pleural, o estos últimos; si es grave se complica por neumonía o síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA). En algunos casos hay un estado de choque distributivo por sangrado o exudado del plasma hacia retroperitoneo; o cardiogénico asociado a infarto agudo del miocardio, lo cual complica el pronóstico; de hecho, en la necrosis pancreática estéril el choque es la mejor forma de predicción de evolución fatal. Cuando ocurre falla renal se debe a hipotensión, necrosis tubular aguda, o ambos trastornos.

La mayor parte de los casos de pancreatitis aguda son leves (75%) y la forma más grave es la pancreatitis necrosante

En las primeras dos semanas de la enfermedad suele observarse tejido peripancreático necrótico, estéril o infectado, con mortalidad de 40% por sepsis; la primera causa de muerte en esta fase es la infección pancreática. Después de la segunda semana de la enfermedad ocurren complicaciones tardías que incluyen pseudoquistes en 1 a 8% de los casos y abscesos en 1 a 4 por ciento.

Asimismo, es difícil equiparar la gravedad con el pronóstico basados en criterios clínicos aislados. Los pacientes que parecen muy enfermos al ingreso pueden mejorar rápidamente, en tanto que otros al parecer levemente enfermos se deterioran en pocos días. Los criterios de Ranson (cuadro 119-1) desarrollados para pancreatitis aguda alcohólica se utilizan para evaluar el pronóstico temprano. El grado de elevación de la amilasa sérica no tiene importancia pronóstica. Según los criterios de Ranson, la mortalidad por pancreatitis es de 1% en pacientes con menos de tres signos, de 15% con tres o cuatro signos, de 40% con cinco o seis signos y de 100% con siete o más signos. La limitación de estos criterios se debe a la necesidad de esperar 48 horas para reunir todos los datos y las diferentes características de las pancreatitis de otra etiología; esto da por resultado evaluación inadecuada del riesgo cuando se compara con la pancreati-

Cuadro 119-1. Criterios pronósticos de Ranson para pancreatitis aguda

Al ingreso o al momento del diagnóstico	A las 48 horas iniciales
Edad > 55 años	Reducción de hematócrito >10%
Leucocitosis > 16 000 mm ³	Elevación del nitrógeno de la urea sanguínea >5 mg/100 ml
Glucosa >200 mg/100 ml	Disminución del calcio sérico <8 mg/100 ml
Deshidrogenasa láctica >350 UI/ml	PO ₂ <60 mmHg
Transaminasa glutámica oxalacética <250 UI/ml	Déficit de base >4 meq/L
	Déficit de líquidos >6 L

Cuadro 119-2. Criterios clínicos de Banks

Cardíaco	Choque, taquicardia > 130 Cambios electrocardiográficos	Hematológico	Reducción de hematocrito, CID (plaquetas y productos de degradación)
Pulmonar	Disnea, estertores, SIRPA, pO ₂ < 60 mmHg	Neurológico	Irritabilidad, confusión, datos de focalización
Renal	Casto urinario < 50 ml/h Elevación de creatinina o BUN	Hemorrágico	En signos o lavado peritoneal ¹
Metabólico	Calcio bajo, descenso de pH Disminución de albúmina	Abdominal	Distensión a tensión, íleo Grave, líquido ++

CID, coagulación intravascular diseminada; BUN, nitrógeno de la urea sanguínea.

tis alcohólica. Para evitar estas dificultades existen sistemas pronósticos alternos de pancreatitis no alcohólica, como los de Banks (cuadro 119-2) o los criterios de Ranson modificados para pancreatitis no alcohólica.

Un grupo de investigadores del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ) desarrollaron sus propios criterios en la Clínica de Páncreas en pacientes mexicanos, y permitieron la identificación más confiable del enfermo con pancreatitis aguda grave mediante criterios valorables al ingreso y a las 48 horas (cuadro 119-3); esos criterios discriminan principalmente a pacientes con pronóstico desfavorable, y su validación apareció en 1992. Sin embargo, tiene un defecto similar al de Ranson, pues se requieren 48 horas para determinar el pronóstico con certeza. En junio de 1998 el mismo grupo de investigadores publicó un estudio prospectivo comparativo realizado en 78 enfermos con pancreatitis aguda; la población del estudio incluyó 38 varones y 40 mujeres con un promedio de edad de 43.62 ± 16 años; 29 casos fueron por pancreatitis biliar, 15 por pancreatitis alcohólica y 11 idiopáticos; 23 fueron causas poco frecuentes. Se compararon los criterios de Ranson y los del INNSZ (cuadros 119-4 y 119-5), y la exactitud de los criterios fue de 98% para los del INNSZ y de 91% para los de Ranson; sin embargo, su correlación es de 65% entre ambas escalas; la de Ranson utiliza 11 parámetros, en tanto que la del INNSZ sólo usa cinco; la principal ventaja de los criterios del INNSZ es que pueden obtenerse hasta en 99% de los casos, en tanto que los de Ranson tan sólo en 46% de los pacientes.

El sistema APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) establece un pronóstico excelente, se realiza desde el ingreso del paciente y evalúa objetivamente día a día el estado de gravedad. El mayor problema es su complejidad (usa 12 mediciones fisiológicas y de laboratorio), por lo que no puede realizarse en cualquier hospital. En el sistema APACHE, la edad y el estado de salud previo son factores de riesgo controvertidos. El análisis de regresión logística del sistema APACHE II muestra que el choque es el mejor medio de predicción de mal pronóstico en estos pacientes, y se requiere de computadora para calcular la puntuación.

Recientemente se investigó el uso de un sistema de vigilancia de criterios clínicos pronósticos en el desarrollo de falla de sistemas orgánicos, el cual tiene mayor sensibilidad que el APACHE y otros sistemas de pronóstico tradicionales para predecir la

Cuadro 119-3. Criterios pronósticos del INNSZ

Al ingreso	
Alteraciones hemodinámicas	Alteraciones metabólicas
Taquicardia (>100 lat/min)	Hiperglucemia (>299 mg/100 ml)
Hipotensión (< 100 mmHg)	Hipocalcemia (<8 mg/100 ml)
Alteraciones hematológicas	Alteraciones abdominales
Leucocitosis (> 16 000 mm ³)	Ascitis
Bandemia (> 10%)	
A las 48 horas	
Alteraciones renales	
Elevación de la urea (>5 mg/100 ml)	

Cuadro 119-4. Criterios pronósticos de utilidad clínica (primera parte)

(n-49)	Ranson (>3)	INNSZ (>3)
Sensibilidad	88 (64-99)	88 (64-99)
Especificidad	81 (64-93)	96 (83-99)
Valor de predicción (+)	71 (48-89)	93 (70-100)
Valor de predicción (-)	93 (77-99)	94 (80-99)
Exactitud	84 (70-93)	94 (83-99)

gravedad y la evolución de la pancreatitis aguda. La mortalidad y la gravedad se correlacionan con la presencia de disfunción de los sistemas orgánicos, y la gravedad también se incrementa significativamente al aumentar el número de sistemas orgánicos disfuncionales. Este sistema permite la evaluación repetitiva para vigilar la progresión o deterioro de la enfermedad.

Se han utilizado parámetros únicos de laboratorio como marcadores de la gravedad de la pancreatitis, como proteína C reactiva, metahemalbúmina, macroglobulina alfa-2, fosfolipasa A2, interleucina-6, y péptidos de activación del tripsinógeno. La función final de estas pruebas aún no se ha determinado. Los estudios actuales sugieren que son adecuadas para predecir la gravedad. Debido a su simplicidad, pueden ser útiles para predecir qué pacientes se beneficiarán con tomografía axial computada temprana y tratamiento agresivo; estas pruebas se realizan en pocos hospitales. En el hospital donde se desempeñó el autor, la proteína C reactiva al ingreso, a las 48 h y a los ocho días de evolución tuvo sensibilidad de 72, 73 y 81 %, respectivamente, y especificidad de 75, 81 y 72%. Su valor de predicción positivo es de 51, 56 y 52%, y el negativo de 88, 83 y 91%. La proteína C reactiva se considera útil para detectar pacientes que ameritan vigilancia intensa y la realización de tomografía computada de páncreas; además, ayuda a definir qué pacientes ameritan tratamiento quirúrgico. Los mejores medios de predicción de gravedad consisten en elastasa neutrófila (el día 1 de hospitalización) y proteína C reactiva (el día 2). Un nuevo posible medio de predicción es la proteína asociada a pancreatitis (PAP), que es una proteína secretora con propiedades antimicrobianas, la cual sólo se produce como reactante de fase aguda en la pancreatitis.

La paracentesis y el lavado peritoneal se han utilizado como indicadores de gravedad en la pancreatitis. Los criterios son los siguientes: 1) >20 ml de ascitis; 2) ascitis de aspecto oscuro (hemática); 3) lavado peritoneal más oscuro que un color previo más claro. Son confiables y pueden realizarse a pocas horas del ingreso. El hallazgo de bacterias modifica el diagnóstico y el pronóstico (rotura de viscera hueca y no pancreatitis); sin embargo, son invasivas, tienen riesgo de complicaciones, y el pronóstico

La paracentesis y lavado peritoneal se han usado como indicadores de gravedad en la pancreatitis, y los criterios consisten en >20 ml de ascitis, ascitis de aspecto oscuro y lavado peritoneal más oscuro que un color previo más claro

Cuadro 119-5. Criterios pronósticos de utilidad clínica (segunda parte)

Criterios	Leve 0-21 > 3	Grave 0-2/> 3
Ranson (n - 49)	26/6	2/15
INNSZ (n = 77)	52/1	3/21

Según Uscanga-Domínguez LF, y col. La identificación del enfermo con pancreatitis aguda grave. Un estudio prospectivo, comparativo entre los criterios de Ranson y los del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". Gac Med Méx 1998;134(3):283-7.

En los pacientes con índice de gravedad de 0 a 3 la mortalidad es de 3 % y la tasa de complicaciones de 8%, en cambio, un índice de 4 a 6 se asocia a 6% de mortalidad y 35% de complicaciones

En 66% de los pacientes hay cálculos biliares, y sólo 5% desarrolla pancreatitis, con mayor prevalencia en la mujer

puede efectuarse mediante técnicas no invasivas, como tomografía axial computada y lavado peritoneal, que eliminan sustancias tóxicas.

Mediante tomografía se puede evaluar la gravedad de la pancreatitis. El sistema consta de cinco categorías: A, páncreas normal; B, crecimiento focal y difuso del páncreas; C, anomalías pancreáticas intrínsecas e inflamación peripancreática; D, acumulación líquida única mal definida o flemón, y E, dos o más acumulaciones. Los pacientes con grados A y B tienen curso clínico leve no complicado. Las acumulaciones líquidas infectadas aparecen en 12% de los casos en el grado C; en 17% en el grado D, y en 61% en el grado E. Todas las muertes ocurren en pacientes clasificados como portadores de grado D o E. La información pronóstica adicional se obtiene mediante tomografía reforzada con contraste; en ocasiones, la falta de reforzamiento es causada por disrupción de la microcirculación pancreática con pérdida de la percusión y necrosis, lo cual dificulta la interpretación. Las zonas de necrosis pancreática se correlacionan con las encontradas en la cirugía, y el grado de necrosis pancreática lo hace con la gravedad, lo que da por resultado un índice de gravedad para pancreatitis según el grado de necrosis. En pacientes con índice de gravedad de 0 a 3 la mortalidad es de 3 % y la tasa de complicaciones de 8% (en pacientes con un índice de 0 a 1 no hay mortalidad ni complicaciones). Por lo contrario, un índice de gravedad de 4 a 6 se asocia a 6% de mortalidad y 35% de complicaciones, y un índice de 7 a 10, con 17% de mortalidad y una tasa de complicaciones de 92%. La ventaja de la tomografía axial computada es que no es invasiva, es útil cuando hay duda diagnóstica y de la gravedad, sobre todo si existen síntomas abdominales graves, leucocitosis o fiebre, y en particular si esta última es persistente; es útil cuando no hay mejoría con el tratamiento médico en 48 a 72 h; asimismo, cuando hay tres o más criterios de Ranson o Glasgow (cuadro 119-6).

Los factores de riesgo en la pancreatitis aguda son el alcohol y los cálculos biliares en 65 a 80% de los casos. Los cálculos biliares ocurren en 66% de los pacientes, y sólo 5% desarrolla pancreatitis, lo que es más frecuente en la mujer que en el varón. La obesidad se considera un factor de riesgo mayor de pancreatitis grave, con mortalidad de 36% en comparación con 6% en no obesos. Los cálculos en la pancreatitis biliar se localizan en la vesícula, y los cálculos impactados en la ampolla de Vater ocurren en 3 a 5% de las pancreatitis; la frecuencia es inversa al tamaño de éstos: cuando hay microlitiasis < 3 mm es de 20.2%, y con cálculos > 20 mm es menor de 1 %. Los litos se encuentran en heces hasta en 88% de los casos. La colecistitis y la colangitis aguda y crónica se asocian a estenosis inflamatoria de la papila. Durante la colangiografía transoperatoria hay reflujo de bilis en 50% de los pacientes. Las causas de pancreatitis biliar se deben a parásitos, coágulos hemáticos y biopsia hepática. Se considerará la hemobilia si existe la tríada de melena, dolor en cuadrante superior derecho e ictericia.

La pancreatitis alcohólica ocurre en un páncreas dañado previamente, y hay correlación lineal entre el consumo de alcohol y el riesgo logarítmico de desarrollar pancreatitis. Se han propuesto tres hipótesis para explicar el daño por alcohol: 1) toxicometabólica; 2) tapón del conducto, y 3) alteraciones de flujo/reflujo que afectan los conductos pancreáticos, el esfínter de Oddi y el duodeno. Hay factores de riesgo adicionales, como enfermedades del tejido conjuntivo, medicamentos (isoniazida, desfenfluramina y

Cuadro 119-6. Comparación de criterios pronósticos individuales

Prueba	En porcentaje				
	Sensibilidad	Especificidad	VP(+)	VP(-)	Prevalencia
Clínica	37	94	64	81	25
Lavado peritoneal	61	86	71	80	36
Radiografía de tórax	85	91	66	96	17
Tomografía de abdomen	66-100	70-100	—	—	—
Metahemalbúmina	75	79	25	54	89
Proteína C reactiva	67-100	71-100	47-100	73-100	27-29

Según Bosques-Padilla FJ. Análisis de los criterios para evaluar el pronóstico de pancreatitis aguda. Temas de Medicina Interna 1994;2(4):682.

VP, Valor predictivo.

clozapina), trastornos metabólicos (hipercalcemia, hipertrigliceridemia), infecciones virales, parasitosis, traumatismos abdominales, cirugía torácica y abdominal, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y tratamiento del SIDA con didanosina, pentamida o trimetoprim con sulfametoxazol.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia se ha incrementado en relación con el mayor consumo de alcohol. La tasa de los principales factores etiológicos (cálculos biliares y alcohol) es afectada por la distribución por sexo y edad; por ello, la pancreatitis biliar es más frecuente en la mujer y la alcohólica en el varón. Por edad, es más frecuente en varones entre el tercero y el cuarto decenios de vida, y en mujeres entre el quinto y el sexto decenios. La tasa de mortalidad es de 9 a 11 %. La pancreatitis alcohólica tiene menor tasa de mortalidad que la biliar (3 a 12% contra 20%, respectivamente). La pancreatitis posoperatoria es potencialmente letal, aunque la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica se asocia a elevada morbilidad, pero baja mortalidad. La edad influye con mayor mortalidad en los grupos de edad avanzada, y en aquellos con cardiopatía, hipertensión, diabetes y alcoholismo.

FISIOPATOLOGÍA

Hay cuatro teorías con las que se intenta explicar la fisiopatogénesis de la pancreatitis:

- Reflujo de la bilis, que requiere la presencia de un conducto común distal a los conductos biliares común y pancreático; esto ocurre en <20% de la población.
- Activación de las enzimas pancreáticas antes de su secreción de la célula acinar. En condiciones normales, las salvaguardas protegen al páncreas de la autodigestión por proteasas pancreáticas. Estas salvaguardas incluyen: a) síntesis de enzimas, almacenamiento y secreción como proenzimas o zimógenos, que son segregados del citoplasma después de su síntesis por varios organelos y membranas celulares. La activación de estas proenzimas ocurre en el duodeno, donde la enteropeptidasa secretada por la mucosa duodenal activa el tripsinógeno a tripsina, la cual activa otra proenzima. La activación de enzimas intracelulares inducida experimentalmente produce pancreatitis en roedores. La presencia de inhibidor de la tripsina pancreática y de antiproteasas circulantes, incluyendo antitripsina alfa-1, activa las proenzimas pancreáticas inactivas en los conductos o tejidos pancreáticos.
- La obstrucción del conducto se asocia a pancreatitis en neoplasias y estenosis pancreáticas benignas. La mayor parte de las neoplasias pancreáticas no producen pancreatitis ni se asocian a obstrucción. Asimismo, la ligadura de conducto pancreático en animales de experimentación conduce a atrofia acinar pero no a pancreatitis.
- El reflujo del contenido duodenal permite a las enzimas pancreáticas activadas penetrar los conductos pancreáticos e iniciar la pancreatitis. Las enzimas pancreáticas tienen poca actividad catalítica hasta que la enteropeptidasa duodenal activa el tripsinógeno a tripsina, la cual activa otras proenzimas.

Un acontecimiento temprano en la evolución de la pancreatitis aguda es la liberación de mediadores endógenos de la inflamación (IL-1, IL-6 y FNT-alfa en el suero) una hora después del daño pancreático; dicha elevación se correlaciona con el grado de inflamación pancreática. Es interesante señalar que los niveles de IL-6 se correlacionan con la proteína C reactiva y la actividad de fosfolipasa A, otros dos marcadores de gravedad de la enfermedad. Asimismo, la IL-8 contribuye a la activación temprana de neutrófilos y a la liberación de elastasa neutrofílica; los niveles de esta última también se correlacionan con la gravedad de la pancreatitis aguda. Otro factor importante en la patogenia de la pancreatitis es el factor activador de plaquetas, el cual produce agregación de macrófagos, neutrófilos y plaquetas, hipotensión y rotura de capilares. Por otro lado, la IL-10 tiene efecto protector al retardar la necrosis acinar, tal vez por inhibición

de la liberación del FNT-alfa del páncreas inflamado, lo cual se ha corroborado experimentalmente en ratas y ratones.

En la pancreatitis aguda también se altera la función celular de inmunidad y se deteriora la función del sistema fagocítico. El inmunoestimulante levamlisol revierte esta anomalía en la función de inmunidad, y disminuye la tasa de infección pancreática en 22 por ciento.

Este último medicamento refuerza la función de linfocitos y macrófagos y la de IL-2, y estimula el límite de migración y fagocitosis de leucocitos y macrófagos. Los neutrófilos tienen mayores niveles de producción de superóxido, un radical libre que produce lesión histica en la pancreatitis aguda. A menudo ocurre translocación bacteriana en colon y endotoxemia en pacientes con pancreatitis necrosante, y por ello la restauración del sistema inmunitario puede proteger contra los efectos de las endotoxinas, las cuales incluyen falla orgánica multisistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor abdominal es la condición dominante en 95 a 100% de los pacientes, aunque en su ausencia puede ocurrir pancreatitis; el dolor es epigástrico en el mismo porcentaje y puede irradiarse a los cuadrantes derecho, izquierdo o dorso del abdomen

En 95 a 100% de los pacientes la condición dominante es el dolor abdominal, aunque en su ausencia (2% de los casos) pueda haber pancreatitis; en el mismo porcentaje ocurre dolor epigástrico que puede irradiarse a los cuadrantes derecho e izquierdo o dorso del abdomen; este último dato se observa en 50% de las situaciones. El pico de intensidad del dolor se alcanza en 30 minutos a seis horas y dura un día o más, y mejora en decúbito lateral con las piernas flexionadas hacia la región pectoral. El dolor en el cuadrante superior derecho sugiere cálculo biliar como origen etiológico. Las náuseas y el vómito son comunes en 70 a 90% de los individuos. Hay hemorragia de tubo digestivo alto, sobre todo en alcohólicos (gastritis o varices esofágicas). En 25 a 30% de los sujetos graves hay confusión mental, coma (encefalopatía pancreática) o delirium tremens. Suele haber dolor pleurítico. En menos de 1 % de los pacientes hay necrosis grasa subcutánea, lo cual simula eritema nudoso en extremidades inferiores. Se observa fiebre de grado variable en 70 a 85% de los enfermos, y cuando existe se debe descartar la fase tóxica propia de la pancreatitis derivada de alguna complicación infecciosa. La hipotensión arterial aparece en 20 a 30% de los casos. Los signos de Grey-Turner y Cullen se manifiestan en menos de 5% de los pacientes.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La concentración de amilasa sérica refleja el equilibrio entre la velocidad de entrada hacia la circulación y su remoción. La hiperamilasemia puede obedecer a disminución de la depuración, pero la amilasa tal vez no se eleve porque no es liberada a la sangre, o debido a una depuración muy rápida. La amilasa entra en la sangre a una velocidad de 100 U/h, y su vida media es de una a dos horas. La sensibilidad de la prueba es baja en enfermos con varios días de evolución. Se conocen dos tipos de amilasa: salival y pancreática; por ello, la hiperamilasemia puede obedecer a amilasa no pancreática. Los límites de referencia de la amilasa son 48 y 53% más altos en la población mexicana. Hasta 113 de los pacientes cursa con normoamilasemia, situación que se observa en 50% de los alcohólicos. La pancreatitis biliar tiende a elevar más la amilasa con descenso más rápido que en los alcohólicos. La sensibilidad de la amilasa es de 89% y su especificidad de 86%. La amilasuria tiene limitaciones de sensibilidad y especificidad, y los errores para recolectar la muestra y su inestabilidad en orina limitan su utilidad. La depuración de amilasa/creatinina produce resultados falsos positivos y negativos que disminuyen su utilidad. Las isoamilasas pancreáticas también se han utilizado a modo de investigación y su especificidad es de 85.1 por ciento.

La lipasa sérica puede ser una prueba más confiable en el diagnóstico, pero también aumenta en la úlcera duodenal perforada o intestinal, el infarto y la obstrucción intestinal

La lipasa sérica puede ser una prueba más confiable en el diagnóstico, pero también aumenta en la úlcera duodenal perforada o intestinal, el infarto y la obstrucción intestinal. Una concentración mayor de tres veces lo normal tiene sensibilidad y especificidad de 100% para detectar pacientes con pancreatitis.

Ni la lipasa ni la amilasa sérica ayudan a diferenciar entre pancreatitis biliar y alcohólica; recientemente se ha descubierto que la actividad de tripsina sérica está

elevada en la pancreatitis aguda alcohólica, y no se eleva en la pancreatitis no alcohólica. Este estudio aún debe ser confirmado por otros investigadores. La especificidad del tripsinógeno es de 82.8%. En el diagnóstico de pancreatitis por cálculos biliares, un aumento de la alaninotransferasa de tres o más veces tiene valor de predicción positivo de 95%. El ultrasonido es el método más sensible para evaluar pancreatitis biliar; su sensibilidad es de 67% y su especificidad de 100%. La presencia de gas puede limitar su utilidad, y disminuir su sensibilidad en forma importante. El ultrasonido repetido muestra cálculos biliares a pesar de estudios normales previos, por lo que es prudente repetir el estudio a las 72 horas del ingreso. Asimismo, el valor predictivo positivo de la tomografía para diagnosticar necrosis es de 92 por ciento.

El ultrasonido es el método más sensible para evaluar pancreatitis biliar, con sensibilidad de 67% y especificidad de 100%

METODOLOGÍA PARA ESTABLECER EL DIAGNOSTICO

El diagnóstico se debe realizar idealmente desde el ingreso con fundamento en los antecedentes, el cuadro clínico y la determinación de amilasa sérica y urinaria, así como de lipasa sérica, si los valores de la amilasa sérica son mayores de cuatro veces y los de lipasa sérica mayores de tres veces que los valores normales. Se realizará ultrasonografía si se sospecha litiasis vesicular o coledocolitiasis para descartar pancreatitis biliar. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con búsqueda de cristales define a los pacientes con microlitiasis, aunque es causa de pancreatitis en 1 a 7% de los casos. El calcio sérico elevado es indicativo de hiperparatiroidismo (fig. 119-1).

El antecedente de enfermedad acidopéptica y aire libre subdiafrágico en la radiografía del abdomen en posición erecta sugieren úlcera duodenal penetrada. Deben realizarse estudios de laboratorio para determinar la gravedad y el pronóstico del paciente según los criterios de Ranson, Banks, de falla orgánica y si es posible el APACHE II, y valorarlos diariamente; también se harán determinaciones mediante los criterios de Ranson para pancreatitis alcohólica a las 48 horas y con los criterios del INNSZ y de proteína C reactiva al ingreso, a las 48 horas y a los ocho días. Se sugiere determinar lípidos séricos desde el ingreso, ya que éstos se modifican con el ayuno o la nutrición parenteral total. La pancreatografía dinámica se debe realizar a las 72 horas del ingreso o si el paciente se encuentra estable para determinar si hay necrosis, acumulaciones como flemones, abscesos pancreáticos, o ambos casos. Cuando no sea posible estabilizar al paciente, sobre todo si hay ascitis, se recomienda el lavado peritoneal para determinar pancreatitis hemorrágica. Si no hay mejoría clínica a las 72 horas, se realizará laparotomía diagnóstica. En centros especializados se recomienda punción guiada por tomografía para demostrar acumulaciones, absceso o pseudoquiste, aunque la punción puede realizarse guiada por ultrasonido en manos experimentadas.

Los estudios de laboratorio ayudan a determinar la gravedad y el pronóstico del paciente según los criterios de Ranson, Bank, de falla orgánica, y si es posible el APACHE II para valoración diaria

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse con colecistitis aguda y cólico biliar, cólico renal, perforación de viscera hueca (úlcera péptica), infarto miocárdico agudo, oclusión vascular mesentérica, obstrucción intestinal aguda, aneurisma disecante de la aorta, enfermedades del tejido conjuntivo con vasculitis, neumonía, cetoacidosis diabética y colangitis supurativa.

MEDIDAS PREVENTIVAS

Se debe evitar el alcoholismo y disminuir las hiperlipidemias con dieta e hipolipemiantes. La colecistectomía temprana evita la recurrencia de la pancreatitis, así como la colecistitis crónica litiasica. Se descartará malignidad y se corregirá la hipercalcemia en el hiperparatiroidismo. Se habrá de corregir la obesidad.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Incluyen necrosis pancreática infectada y abscesos, pseudoquiste pancreático infectado y acumulaciones líquidas. Debe sospecharse infección en caso de fiebre persistente, leucocitosis, dolor abdominal recurrente o deterioro global. Mediante tomografía se pue-

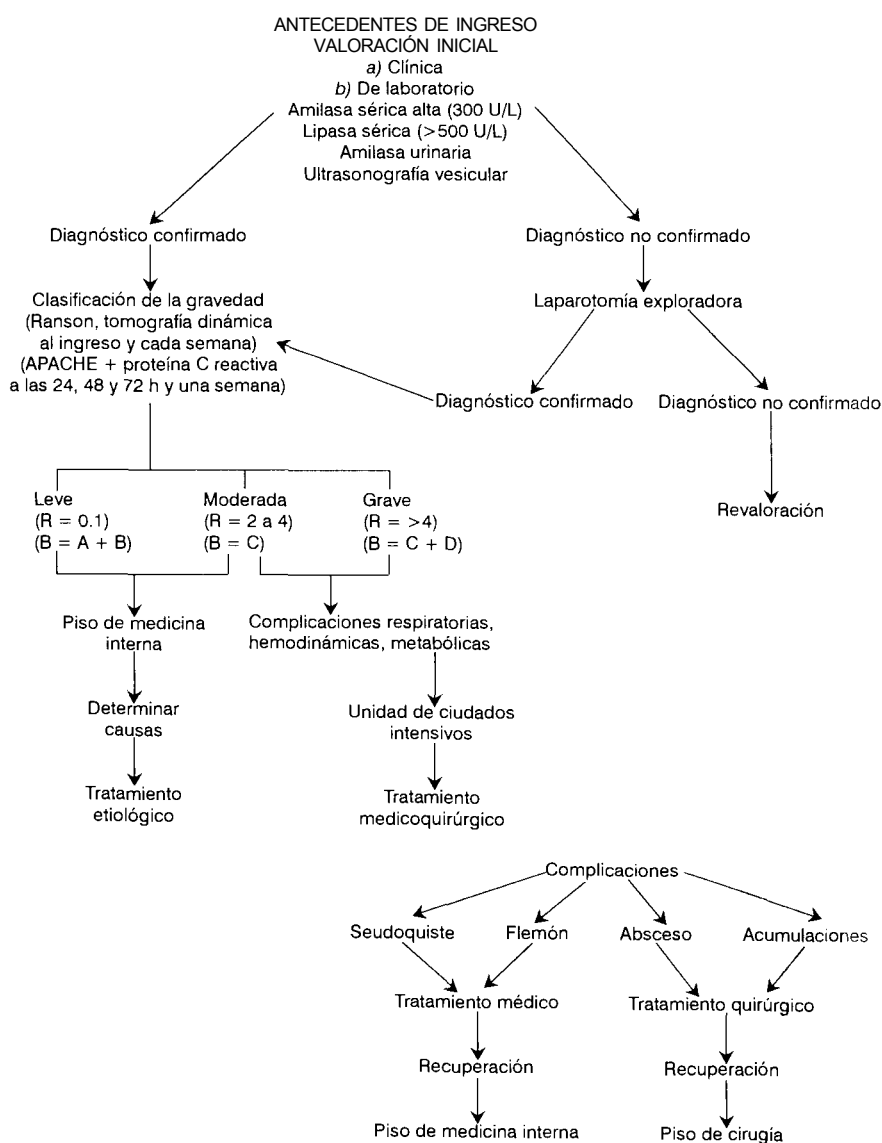


Fig. 119-1. Metodología para diagnóstico de pancreatitis aguda (R, Ranson; B, Banks).

den identificar todas estas lesiones, aunque no se diferencia entre necrosis estéril e infectada; sin embargo, la primera precede a la segunda por dos a cinco semanas de inicio del cuadro agudo. La aspiración con aguja fina número 20 guiada por tomografía con tinción de Gram y cultivo distingue a una de la otra. El pseudoquiste puede tratarse con drenaje percutáneo y antibióticos si está infectado. La necrosis pancreática infectada y el absceso pancreático requieren cirugía.

TRATAMIENTO

No hay tratamiento específico alguno, pero con medidas conservadoras el paciente mejora en 30 días si no hay complicaciones; una medida consiste en instituir hidratación intravenosa con cristaloides

Los principales objetivos del tratamiento son evitar la progresión hacia pancreatitis necrosante, disminuir la incidencia de complicaciones, y si éstas ocurren tratarlas de manera temprana. No existe tratamiento específico alguno; sin embargo, con medidas conservadoras el paciente mejora en 30 días, si no hay complicaciones. La primera medida consiste en instituir hidratación intravenosa, de preferencia con cristaloides, ya

que los pacientes pueden tener depleción grave de volumen y estar hemodinámicamente inestables; el plasma fresco no ha demostrado mayores beneficios y su costo es mucho mayor. La segunda medida es la oxigenoterapia, ya que en estos pacientes la demanda de oxígeno es mucho mayor que el aporte, lo que propicia complicaciones respiratorias graves. El tercer punto es el ayuno, apoyado con aspiración nasogástrica si hay íleo o vómito intenso; esta medida proporciona mejoría sintomática del dolor y la distensión abdominal. Las medidas tendientes a poner el páncreas en reposo, como cimetidina, atropina, calcitonina, glucagon, somatostatina y fluorouracilo, no modifican el curso de la enfermedad y no son mejores que la aspiración nasogástrica. La somatostatina administrada en etapa temprana suprime la secreción de enzimas pancreáticas, igual que su análogo el acetato de octreótido, aunque su mayor problema es el costo. El uso de inhibidores de proteasas (aprotinina intravenosa o intraperitoneal y gabexato) no cambia el curso de la enfermedad, y aún se encuentran en etapa experimental y sus costos son muy elevados. El plasma fresco congelado y la nutrición parenteral total no han demostrado eficacia, aunque la nutrición parenteral total es parte de la terapéutica adjunta para prevenir la desnutrición cuando el ayuno se prolonga más de 72 horas. Para mejorar el dolor se requieren analgésicos potentes, como meperidina (Demerol). La indometacina puede aliviar el dolor y disminuir los niveles de prostaglandinas; sin embargo, tiene el riesgo de propiciar insuficiencia renal aguda, y no es más útil que la sonda nasogástrica para este fin. El lavado peritoneal durante dos, cuatro o siete días no afecta la morbilidad global asociada a enfermedad grave, aunque el lavado por siete días al parecer disminuye la sepsis pancreática. No se justifica el uso de antibióticos profilácticos, a menos que haya fiebre persistente y sospecha clínica de infección; el implenem en caso de sepsis de origen pancreático alcanza niveles bactericidas en tejido pancreático y contra la mayor parte de las bacterias que infectan al páncreas.

El tratamiento quirúrgico es muy controvertido, ya que no existe alguna estrategia razonable de gran confianza que resuelva el grave problema de la pancreatitis necrosante. Las indicaciones de cirugía son: 1) duda en el diagnóstico; 2) agravamiento a pesar del tratamiento médico después de 72 horas; 3) sospecha de hemorragia intraabdominal intensa y activa; 4) coledocolitiasis como factor etiológico; 5) pancreatitis traumática grave. La indicación quirúrgica más precisa es la tomada después de la aspiración con aguja guiada por tomografía, o bien la presencia de absceso en este mismo estudio. La cirugía de urgencia está indicada si hay sospecha de úlcera gástrica perforada. Otro método es la esfinterotomía por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en las primeras 72 horas si hay cálculos en el colédoco; esta técnica disminuye la tasa de complicaciones, acorta días de hospitalización y disminuye las muertes.

La colecistectomía debe realizarse de manera electiva, y una de sus complicaciones posoperatorias es la fístula de tracto gastrointestinal o pancreático a la piel hasta en 41 % de los pacientes, la cual no aumenta la mortalidad pero prolonga la estancia hospitalaria y la morbilidad. La sepsis peripancreática debida a *Candida albicans* también es una complicación y tiene mortalidad posoperatoria de 18 por ciento.

El tratamiento quirúrgico es muy controvertido, pues no hay una estrategia razonable muy confiable que resuelva el grave problema de la pancreatitis necrosante

LECTURAS RECOMENDADAS

- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-6.
- Banks PA. Acute pancreatitis: Medical and surgical management. *Ara J Gastroenterol* 1994;89(8):S78-S85.
- Grendell JH. Acute pancreatitis. Current opinión. *Gastroenterol* 1997;13:381-5.
- Marshall JB. Acute pancreatitis. A review with an emphasis on new developments. *Arch Intern Med* 1993;153:1185-98.
- McClave SA, Snider H, Owens N, Sexton LK. Clinical nutrition in pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1997;42(10):2035-44.
- Mier J, Ferat E, Castellanos A, Blanco L. Tratamiento quirúrgico de la pancreatitis aguda. La experiencia mexicana. *Rev Gastroenterol Méx* 1993;58(4):373.
- Robles-Díaz G, Sánchez A, Galván EG, Uscanga L. El laboratorio clínico en el estudio de la pancreatitis. *Rev Gastroenterol Méx* 1993;58(2):128-35.
- Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994;330(17):1198-1210.
- Uscanga-Domínguez LF, Herrera-Ascensio E, Enríquez JR, Vargas Vorackova F, Robles-Díaz G. La identificación del enfermo con pancreatitis aguda grave. Un estudio prospectivo, comparativo entre

los criterios de Ranson y los del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". *Gac Med Méx* 1998;134(3):283-7.

Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990;77:1260-4.

120 ■ Pancreatitis crónica

Ruperto Martínez Mata

DEFINICIÓN

La pancreatitis crónica es una enfermedad inflamatoria del páncreas que se manifiesta por dolor persistente o recidivante que puede inducir insuficiencia pancreática progresiva y permanente exocrina o endocrina

La pancreatitis crónica es una enfermedad inflamatoria del páncreas que se manifiesta por dolor persistente o recidivante que puede inducir insuficiencia pancreática progresiva y permanente, ya sea exocrina (malabsorción) o endocrina (diabetes mellitus secundaria), así como cambios morfológicos irreversibles, aunque puede tener un curso indolente con malestar abdominal ocasional. Según el Simposium de Marsella, puede clasificarse en pancreatitis crónica obstructiva o pancreatitis crónica calcificante.

HISTORIA NATURAL, PRONOSTICO Y FACTORES DE RIESGO

La malabsorción y la pérdida de peso ocurren cinco años después de iniciado el síndrome de dolor abdominal

La pancreatitis crónica se manifiesta después de un intervalo promedio de uno a 19 años de etilismo crónico intenso, momento en que se inician los síntomas abdominales, en ocasiones en estadios tempranos, los cuales se demuestran como dolor constante o intermitente en abdomen superior, más o menos intenso, el cual puede disminuir con el inicio de la calcificación o la insuficiencia pancreática. Alrededor de 60% de los pacientes se encuentran asintomáticos después de 10 años de seguimiento; la malabsorción y la pérdida de peso ocurren cinco años después de iniciado el síndrome de dolor abdominal. Los ataques recurrentes de pancreatitis aguda pueden preceder el inicio de la pancreatitis crónica.

Alrededor de 10 a 15% de los pacientes presentan inicialmente diarrea, pérdida de peso o ambas situaciones. El desarrollo de síndrome de malabsorción indica que está dañado el páncreas exocrino en casi 90% de los casos. El daño al páncreas endocrino se manifiesta de ordinario como diabetes mellitus. La pérdida de peso conduce a desnutrición proteinocalórica de tipo marasmático en 30 a 50% de los pacientes. Suelen desarrollarse pseudoquistes pancreáticos, los cuales pueden romperse, infectarse o sangrar. Asimismo, es posible la presencia de ascitis pancreática o de obstrucción de conductos biliares extrahepáticos o trombosis de vena esplénica. A los 15 a 20 años de evolución se desarrollan calcificaciones pancreáticas, y cerca de cinco años después aparece esteatorrea; la muerte ocurre en promedio en un lapso de 25 años de haber iniciado el alcoholismo en quienes desarrollan pancreatitis crónica. No se sabe por qué algunos pacientes aun tomando alcohol no evolucionan a pancreatitis crónica.

La supervivencia global promedio es de 70% a 10 años (95% IC, 68-73%) y 45% a 20 años (95% IC, 41-49%). La tasa estándar de mortalidad es de 3.6%. Los sujetos de mayor edad y con pancreatitis alcohólica tienen menor supervivencia, igual que los fumadores y los bebedores de alcohol. La diabetes y la presencia de calcificación pancreática tienen mejor pronóstico.

los principales factores de riesgo son alcohol, litiasis biliar y traumatismos abdominales; en los pacientes con mayor ingestión de alcohol y tabaquismo hay elevada frecuencia de pancreatitis crónica

Los principales factores de riesgo son el alcohol, la litiasis biliar y los traumatismos abdominales. El tabaquismo no es un factor de riesgo independiente, aunque los pacientes con elevada ingestión de alcohol y tabaquismo presentan con mayor frecuencia pancreatitis crónica; así, los sujetos que beben más de 40 g de alcohol/día tienen mayor riesgo de desarrollar pancreatitis crónica si fuman más de un paquete de cigari-

llos al día. Otros factores consisten en fibrosis quística (en niños); desnutrición proteínico-calórica intensa con hipoalbuminemia; neoplasias pancreáticas y duodenales; resección pancreática; cirugía gástrica (gastrectomía subtotal con anastomosis Billroth I; gastrectomía subtotal con anastomosis Billroth II; vagotomía troncal con piloroplastia); síndrome de Zollinger-Ellison; pancreatitis hereditaria; hemocromatosis; síndrome de Schaumann; deficiencias de tripsinógeno o de enterocinasa; carencias aisladas de amilasa, lipasa y proteasas; deficiencias de antitripsina alfa-1, y pancreatitis idiopática. El lupus eritematoso generalizado también puede ser causa de pancreatitis crónica.

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de pancreatitis en la necropsia varía de 0.3 a 5.5%. La incidencia varía geográficamente, pero un estimado razonable es de 4.7 por 100 000 habitantes (6.7 en varones y 3.2 en mujeres) y la prevalencia es de 1:793 (0.001%). La proporción de daño entre varones y mujeres es de 5:1. Se desconoce la etiología en 25% de los casos.

FISIOPATOLOGÍA

La hipersecreción de proteínas del páncreas puede precipitar tapones proteináceos en los conductillos. Estos tapones se pueden combinar con soluciones supersaturadas de carbonato de calcio en el líquido pancreático hasta formar cálculos de carbonato de calcio que también los obstruyen. Este bloqueo y el de los conductos mayores, incluyendo el conducto pancreático principal, producen fibrosis periductal e intralobular, así como pérdida del parénquima acinar y destrucción de los islotes de Langerhans. La hipótesis de la secuencia de necrosis-fibrosis sugiere como mecanismo de lesión a la litostatina en relación con la formación de cálculos en los conductos que producen obstrucción, y el alcohol tiene efecto tóxico directo en las células acinares y el estrés oxidativo.

La hipótesis de la secuencia de necrosis-fibrosis sugiere como mecanismo de lesión la litostatina en la formación de cálculos en los conductos que producen obstrucción

La autoinmunidad puede ser otro mecanismo patogénico. La prevalencia de anticuerpos séricos dirigidos contra anhidrasa carbónica I y II, medida por ELISA en sujetos con pancreatitis crónica comparada con sujetos sanos, fue mayor en el primer grupo, aunque esta relación puede ser casual más que causal, debido a la respuesta inflamatoria en el páncreas. Se ha informado de dos casos de pancreatitis crónica asociada a lupus eritematoso generalizado en los cuales el consumo de alcohol no fue la causa de inflamación pancreática; sin embargo, se duda si la pancreatitis crónica fue o no fue inducida por esteroides. El mecanismo supuesto de pancreatitis crónica en el lupus tal vez se deba a vasculitis.

Cuando la obstrucción es por tumor benigno o maligno, el conducto distal a la obstrucción se dilata y el parénquima acinar se atrofia y se fibrosa, y el cuadro puede ser reversible si se elimina la obstrucción.

Recientemente se descubrió que un gen del brazo largo del cromosoma 7 (7q35) mutado sintetiza arginina en sustitución de histidina en el residuo del aminoácido 105 de la tripsina; el clivaje de este mecanismo al parecer inactiva la tripsina activa dentro del páncreas. Si falla el clivaje, la tripsina activa persiste y causa autodigestión del páncreas y pancreatitis; en familias susceptibles de pancreatitis crónica hereditaria suele ser un trastorno autosómico dominante con 80% de penetrancia y expresión variable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma principal es la presencia de dolor abdominal de localización epigástrica en 90% de los pacientes; puede irradiar a ambos hipocondrios en hemitórax, o hacia la región periumbilical o hipogástrica; es transitorio hacia el dorso en 65% de los enfermos, o hacia los hombros si hay irritación diafragmática. Mejora en anteflexión o en decúbito prono y empeora en posición supina. Puede ser recurrente en 50% de los casos o continuo en el otro 50%.

El principal síntoma es la presencia de dolor abdominal de localización epigástrica, que puede irradiar a ambos hipocondrios en hemitórax o hacia la región periumbilical o hipogástrica

En 16 a 23% de los alcohólicos ocurre pancreatitis crónica indolora. El dolor se relaciona con aumento de la presión ductal por secreción pancreática continua en pre-

sencia de obstrucción de los conductos. Las evacuaciones con esteatorrea y azorrea se deben en 90% a falla del páncreas y ocurren en 30% de los casos. Para alterar la digestión de carbohidratos se requiere destrucción de 97% del páncreas. Puede haber malabsorción de vitamina B₁₂ por degradación del complejo cobalamina-proteína R por efecto de proteasas pancreáticas. La producción deficiente de bicarbonato induce disminución del pH duodenal con inactivación de enzimas pancreáticas y precipitación de sales biliares. Se observa diabetes mellitus en 30 a 70% de los pacientes; con frecuencia hay neuropatía y retinopatía, pero no nefropatía ni cetoacidosis. Sin embargo, hay mayor riesgo de hipoglucemia.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Las indicaciones para el uso de estos medios son: 1) efectuar el diagnóstico cuando los estudios de imagen son negativos y hay fuerte sospecha clínica; 2) evaluar la eficacia del tratamiento, y 3) determinar el grado de insuficiencia pancreática antes de la cirugía. Las pruebas se dividen en directas e indirectas.

DIRECTAS. Miden la secreción de enzimas y bicarbonato, agua y electrolitos. Se requiere introducir sonda en duodeno y estimular con hormonas (colecistocinina, secretina, bombesina, ceruleína y combinaciones de ambas o de varias) en infusión continua (a elección) o en bolo, o con una comida estándar (prueba de Lundh). La prueba con colecistocinina y secretina es superior a la de Lundh, con sensibilidad de 70 a 95 % y especificidad de 80 a 90 %. Se puede analizar el jugo pancreático puro, pero se necesita canulación del conducto pancreático, la cual es invasiva, difícil y costosa; o en su defecto el jugo duodenal, que es representativo para determinar bicarbonato y una o varias enzimas, como lipasa, amilasa, tripsina o quimotripsina. La secreción de bicarbonato determina obstrucción distal o el grado de daño a los conductos y atrofia acinar. Estudios sin estimulación analizan enzimas en heces y orina, o amilasa, lipasa y tripsina en sangre, las cuales son altamente específicas con sensibilidad tan baja como 50%, y de 66 a 90% para la quimotripsina fecal, sobre todo en casos avanzados.

En estadios tempranos de la estenosis, el ultrasonido realizado después de la administración de secretina evidencia la dilatación del diámetro basal del conducto hasta 156%, con alta sensibilidad (92.5 %), especificidad (93 %) y valor de predicción (84 %). Recientemente, la ultrasonografía endoscópica ha tenido un importante avance en el diagnóstico por imagen del páncreas, ya que puede distinguir cambios parenquimatosos focales o difusos, aumento o disminución de la ecotextura de la glándula, y calcificaciones, lobulaciones y bandas de fibrosis en casos avanzados; sin embargo, aún se requiere validación.

La concentración de lactoferrina en jugo pancreático está aumentada, y la litostatina o proteína del cálculo puede ser un marcador de daño antes que ocurran alteraciones morfológicas. Sin embargo, estas pruebas no se han estandarizado.

PRUEBAS INDIRECTAS. Tienen baja sensibilidad y especificidad, no detectan pancreatitis crónica en estadios tempranos y se utilizan para determinar el grado de insuficiencia pancreática más que para diagnóstico. Las pruebas miden absorción de compuestos que requieren digestión por enzimas pancreáticas. Las más utilizadas son la prueba de Bentirómla, que consiste en administrar un péptido sintético (ácido N-benzoil-L-tirosilparaaminobenzoico), el cual es escindido en el intestino delgado por acción de quimotripsina, con liberación de PABA que en su forma libre se absorbe, se conjuga en el hígado, y se excreta por la orina. Se determina en suero y orina, lo que refleja actividad pancreática exocrina. Se puede administrar C¹⁴-PABA. La prueba puede ser interferida por sulfonamidas, diuréticos, paracetamol o cloranfenicol. Un requisito es que haya función renal normal. La prueba con pancreatolauril (dilaurato de fluoroscéina) se realiza de manera similar, no requiere dieta ni suspensión de medicamentos por vía oral (excepto zinc), y puede alterarse por resección gástrica y disfunción de la vía biliar. La sensibilidad de ambas pruebas varía de 50 a 80%, y la especificidad de 40 a 100 por ciento.

Otras pruebas son la de Schilling con doble dilución isotópica, la de lípidos marcados con C¹⁴-trioleína, o la prueba del aliento con triglicéridos marcados con C¹³; esta última con sensibilidad y especificidad mayor de 89%. También la prueba del aliento

El ultrasonido después de administrar secretina dilata 156% el diámetro basal de los conductos en la estenosis

Otras pruebas son la de Schilling con **doble** dilución isotópica, lípidos marcados con **trioleína-Cu** o **prueba del aliento** con triglicéridos marcados con C₁₃

que mide hidrógeno y determinación de grasa fecal, la cual tiene baja sensibilidad y no posee especificidad, o la determinación de carotenos beta relacionados con la esteatorrea.

En cuanto a las técnicas de imagen, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica tiene sensibilidad de 90% y especificidad de 100%; además, es determinante para diagnosticar la gravedad de la pancreatitis según estas clasificaciones: Cambridge I, normal o equívoca; Cambridge II, cambios leves; Cambridge III, cambios moderados, y Cambridge IV, cambios de importancia.

Sin embargo, este estudio no está exento de riesgos. Recientemente, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica asociada a la prueba de colecistocinina-secretina en pacientes con dolor inexplicable dio por resultado diagnóstico de pancreatitis crónica en todos los pacientes con prueba de colecistocinina-secretina y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica negativa, y en sólo dos casos de pacientes con prueba de colecistocinina-secretina normal y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica anormal (dos de 23 pacientes), por lo que se recomienda como prueba complementaria cuando se sospeche pancreatitis crónica.

A pesar de lo anterior, el mejor indicador es el estudio histopatológico, aunque se ha informado un síndrome de pancreatitis crónica con dolor y cambios radiológicos o macroscópicos mínimos acompañado de modificaciones histológicas sutiles no inflamatorias.

Resulta difícil diferenciar pancreatitis crónica de cáncer pancreático, y aunque se recomienda determinar mutaciones genéticas que sólo aparecen en el cáncer de páncreas, como la mutación K-ras, esa determinación tiene baja sensibilidad. Por ello, la actividad de la telomerasa es más específica y sensible para demostrar neoplasia pancreática o infiltrado linfocitario en fases iniciales de la pancreatitis crónica.

La clasificación de la pancreatitis es como sigue: Cambridge I, equívoca o normal; Cambridge II, cambios leves; Cambridge III, cambios moderados, y Cambridge IV, cambios de importancia

METODOLOGÍA DIAGNOSTICA

Al ingreso del paciente se debe realizar historia clínica y examen físico completos, radiografía simple de abdomen para detectar calcificaciones, y ultrasonido pancreático si se detecta alteración pancreática que sugiera realizar estudio preoperatorio y valorar complicaciones. Si no se puede determinar daño pancreático el método conveniente es la tomografía de abdomen, y si aún existe duda en el diagnóstico es aconsejable realizar colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse con pancreatitis aguda recurrente, colecistitis crónica litiasica y con cáncer de páncreas, además de síndrome de malabsorción o diabetes mellitus primaria o secundaria.

MEDIDAS PREVENTIVAS

Suprimir el alcohol y las dietas ricas en grasas; deberá realizarse colecistectomía si hay antecedente de colecistitis crónica litiasica.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Los pseudoquistes son ventrales al páncreas, pero si su localización es posterior pueden disecar las fascias hacia arriba o hacia abajo, y aparecer en mediastino, cuello o pelvis. Si son mayores de 5 cm y no se resuelven espontáneamente deberá realizarse drenaje a las seis semanas. La ascitis pancreática se debe a desgarro de un conducto pancreático por un pseudoquiste; la obstrucción biliar se produce por compresión distal del colédoco, y se debe sospechar en casos de elevación persistente de la fosfatasa alcalina. Se ha informado calcificación aórtica en 61% de los pacientes. Asimismo, la pancreatitis crónica puede predisponer al desarrollo de aterosclerosis o calcificación de las mismas placas de ateroma.

TRATAMIENTO

Es necesario el uso de analgésicos, incluso de narcóticos; sin embargo, la dependencia es una complicación frecuente. Puede haber mejoría con grandes dosis de enzimas pancreáticas por vía oral. Se debe neutralizar el pH gástrico, ya sea con bicarbonato o con sales de aluminio o bloqueadores de receptores H₂.

Puede requerirse bloqueo del ganglio celiaco con fenol o alcohol guiado por tomografía para controlar el dolor, o neurólisis por endoscopia ultrasonográfica. La eliminación de los litos por esfinterotomía y uso de canastas, o litotripsia extracorporeal, también puede mejorar el dolor; sin embargo, tal vez deba llegarse a gangliectomía celiaca, esplennectomía y pancreatectomía de 95% del páncreas, con drenaje de los pseudoquistes y pancreatoyeyunostomía lateral (cirugía de Puestow); este último procedimiento al parecer disminuye el dolor pancreático en 60% de los pacientes, lo cual se ha demostrado por seguimiento a 10 años.

La derivación biliar por cirugía es el tratamiento principal de la pancreatitis crónica debida a obstrucción biliar, pero tiene complicaciones como sangrado, infección, rotura biliar y la muerte. La operación de Beger (resección de la cabeza del páncreas preservando el duodeno) se recomienda cuando hay una masa inflamatoria en la cabeza del páncreas. La malabsorción se trata con enzimas pancreáticas o dietas bajas en grasas (<40 g/día). Cuando hay diabetes debe tratarse con insulina. La terapéutica puede ser costosa, dependiendo del método (cirugía, litotripsia o atención médica) y si las complicaciones son muy graves.

La derivación biliar por cirugía es el tratamiento principal de la pancreatitis crónica debida a obstrucción biliar, pero tiene complicaciones, como sangrado, infección, rotura biliar y la muerte

LECTURAS RECOMENDADAS

- Balaji LN, Tandon RK, Banks PA. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in Southern India. *Int J Pancreatol* 1994;15(1):29.
- Bozkurt T, Braun U, Leferink S, Gilly G, Lux G. Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis. *Gut* 1994;35:1132-6.
- Chan AT, Heller SJ, Van Datin J, Carr-Locke DL, Banks PA. Endoscopic cystogastrostomy: role of endoscopic ultrasound. *Am J Gastroenterol* 1996;91:166-175.
- Frey CH. Classification of pancreatitis: State of the art. *Páncreas* 1988;1(1):62.
- Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M, et al. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and III in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren syndrome. *Gastroenterology* 1996;110:157-166.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Prognosis of chronic pancreatitis: An international multicenter study. *Am J Gastroenterology* 1994;89(9):1467-71.
- Robles-Díaz G, Sánchez A, Galván GE, Uscanga L. El laboratorio clínico en el estudio de las pancreatitis. *Rev Gastroenterol Méx* 1993;58(2):131-3.
- Singer MV, Gyr K. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France. *Gastroenterology* 1985;89:68-90.
- Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al. Cigarette smoking: An independent risk factor in alcoholic pancreatitis. *Páncreas* 1996;12:131-7.
- Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-8.

121 ■ Hepatitis alcohólica

*Román Rosales Avilés
Salvador Estrada*

DEFINICIÓN

Desde el punto de vista clínico, la hepatitis alcohólica representa el conjunto de manifestaciones relacionadas con enfermedad hepatocelular grave y de manera directa con

ingestión crónica y constante de alcohol. Se observan lesiones histológicas variables, y fundamentalmente hay necrosis hepatocelular y la tríada constituida por: 1) colestasis, hialino alcohólico, o ambos; 2) infiltración de leucocitos polimorfonucleares, y 3) aumento de tejido conjuntivo intralobulillar en el espacio de Disse y esclerosis de las venas hepáticas terminales.

La hepatitis alcohólica ocurre en 10 a 30% de los alcohólicos. Las lesiones pueden revertirse al suspender la ingestión de alcohol; de lo contrario, 70 a 80% de los sujetos evolucionan a cirrosis. Aunque se ha observado mayor número de casos en mujeres, quizá favorecido por modificaciones en los aspectos socioculturales (entre otros), la hepatitis alcohólica sigue siendo más frecuente en varones.

La mortalidad intrahospitalaria en pacientes graves varía de 40 a 65 %, y sólo en los casos leves o moderados puede ser menor de 10 por ciento.

En Estados Unidos, el alcohol es consumido en forma regular por 50% de la población adulta, y alrededor de 15 a 20 millones de personas son alcohólicas.

La hepatitis alcohólica ocurre en 10 a 30% de los alcohólicos; si no se suspende la ingestión de alcohol puede evolucionar a cirrosis

La mortalidad hospitalaria varía de 40 a 65% en casos graves

FISIOPATOLOGIA

La principal causa de daño hepático inducido por el alcohol se debe a la oxidación del etanol a través de la deshidrogenasa de alcohol, lo que produce acetaldehído, el cual es convertido a acetato; ambas reacciones reducen el NAD (dinucleótido de nicotina y adenina) a NADH. El exceso de NADH causa diversas alteraciones metabólicas: 1) hiperlactacidemia, que disminuye la excreción de ácido úrico (hiperuricemia secundaria); 2) bloqueo de la gluconeogénesis con la consecuente presentación de hipoglucemia; 3) inhibición de la oxidación de ácidos grasos, lo que favorece la esteatosis y la hiperlipidemia.

El acetaldehído también promueve la muerte celular y aumenta los efectos tóxicos de los radicales libres. Además, bloquea la secreción de proteínas (hipoproteinemía); promueve la producción de colágena y puede actuar como neoantígeno estimulando la respuesta inmunitaria.

El consumo de etanol a largo plazo aumenta cinco y hasta 10 veces los niveles de citocromo P-450E1, el cual tiene extraordinaria capacidad para convertir muchas sustancias extrañas en metabolitos sumamente tóxicos.

En personas alcohólicas son importantes las enzimas oxidantes microsómicas, pues consumen oxígeno y generan una zona de tensión fisiológica que contribuye a la lesión hepática anóxica.

El alcohol puede generar desnutrición al combinarse la disminución de la ingestión, los trastornos de la asimilación y el menor almacenamiento de nutrimentos.

A diferencia de otras drogas, el alcohol es una fuente sustancial de energía, con 7.1 kcal/g (29.7 kJ), valor que excede la energía contenida en carbohidratos y proteínas. En promedio, el etanol representa la mitad del ingreso calórico de un alcohólico. Por ello desplaza los nutrientes que normalmente se consumen y causa desnutrición, incluyendo deficiencias de folato, tiamina y otras vitaminas. En forma secundaria, la desnutrición se debe a trastornos en la asimilación y reducción de almacenamiento de nutrimentos; sin embargo, la desnutrición debe considerarse como una complicación que puede aumentar el daño hepático, sin ser el causante inicial, ya que se correlaciona con mayor lesión histológica y peor pronóstico. Por último, el alcohol inhibe la regeneración hepática, limitando la recuperación de las alteraciones originadas por cualquier causa.

La variabilidad de la lesión hepática por alcohol refleja la diferencia de sensibilidad, que puede deberse a magnitud de la exposición, heterogeneidad genética (herencia de isoenzimas particulares), sexo (las mujeres desarrollan lesión hepática mucho mayor que los varones) y algunos otros factores que aún se encuentran en evaluación.

En la actualidad hay interés por conocer la relación del virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Al respecto, se ha descubierto que aparecen anticuerpos anti-VHC hasta en 54% de los alcohólicos, pero se desconoce la participación del virus; sin embargo, se considera que promueve la expresión de antígenos HLA-I en la membrana del hepatocito, lo cual lo vuelve más vulnerable al daño.

La principal causa de daño hepático inducido por el alcohol se debe al acetaldehído

La variabilidad de la lesión hepática alcohólica refleja diferencia de sensibilidad que puede deberse a diversos factores, como magnitud de la exposición, causas genéticas, sexo y otros más

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico varía desde un estado
¿sintomático hasta una hepatitis fulminante

Un índice AST:ALT >2 tiene 68% de
sensibilidad y 91% de especificidad para
enfermedad hepática alcohólica

El incremento de bilirrubina a 20 mg/100 ml
o más, la encefalopatía, la prolongación del
tiempo de protrombina, la albúmina sérica
menor de 2 g/100 ml y la insuficiencia renal
son datos de mal pronóstico

La localización de la lesión por lo general es
de zona central, con depósito de colágena
perivenular y pericelular que al parecer tiene
importante participación en la progresión de
la cirrosis

El espectro clínico de la hepatitis alcohólica varía desde un estado asintomático hasta hepatitis fulminante. En el cuadro 121-1 se presentan los porcentajes de anormalidades clínicas encontradas en estos pacientes.

Es importante considerar que en ocasiones el paciente puede presentarse con cuadro clínico que sugiere abdomen agudo, o con sangrado de tubo digestivo, por lo que debe efectuarse diagnóstico diferencial.

En cuanto a estudios de laboratorio, por lo general se observa leucocitosis con neutrofilia hasta en 50% de los casos; a mayor leucocitosis mayor es la probabilidad de muerte. Las aminotransferasas tienen incremento de dos a 10 veces las cifras normales (por lo general no mayor de 300 UI), principalmente la aminotransferasa de aspartato o transaminasa glutámica oxalacética (AST o TGO).

El índice aminotransferasa de aspartato:alanina aminotransferasa (AST:ALT) es > 2 debido a la deficiencia de 5-fosfato de piridoxal, y tiene 68% de sensibilidad y 91 % de especificidad para enfermedad hepática alcohólica, con valor de predicción positivo de 82%. Sin embargo, los niveles de estas enzimas no se correlacionan con la magnitud o extensión del daño histológico. Los niveles de fosfatasa alcalina y globulina sérica pueden estar elevados, con disminución de la albúmina e inversión de la relación albúmina/globulina. Puede haber alteraciones en los tiempos de coagulación con alargamiento del tiempo de protrombina (más de 8 s). Como signos de mal pronóstico están hiperbilirrubinemia mayor de 20 mg/100 ml, presencia de encefalopatía hepática, tiempo de protrombina mayor de 8 s, albúmina sérica menor de 2 g/100 ml e insuficiencia renal.

El ultrasonido tiene como aspecto relevante descubrir arterias hepáticas más grandes en pacientes con hepatitis alcohólica que en sujetos normales, con una proporción de diámetro de arteria hepática/arteria esplénica de 0.9 o mayor.

Hasta en 50% de los pacientes pueden encontrarse cálculos, casi siempre de bilirrubinato de calcio.

Los datos histológicos varían de un proceso inflamatorio agudo a uno con cambios grasos, daño celular y fibrosis sin inflamación. Sin embargo, se acepta que las lesiones características incluyen necrosis, esteatosis, inflamación predominantemente por polimorfonucleares y la presencia de cuerpos de Mallory, que si bien no son patognomónicos, sugieren enfermedad grave. La localización de la lesión es sobre todo de zona central (zona 3 de Rappaport) y se encuentra con depósito de colágena perivenular y pericelular que al parecer tiene una función importante en la progresión a cirrosis.

La mortalidad temprana varía de 3 a 5% según la gravedad del daño hepático, y es mayor en pacientes con complicaciones como ascitis, colestasis e ingestión elevada de alcohol (más de 80 a 160 g/día por varias semanas).

TRATAMIENTO

La hepatitis alcohólica es una lesión potencialmente reversible, por lo que su tratamiento es de especial interés. Se integra por un elemento de soporte, que consiste en la abstinencia de alcohol, medida que por sí misma puede resolver los casos leves. Se recomienda la corrección hidroelectrolítica y de las deficiencias de vitaminas, folatos, hierro, fósforo, potasio y magnesio. Conviene una dieta hipercalórica y la restricción de proteínas sólo está indicada en caso de encefalopatía hepática. Es importante el

Cuadro 121-1. Manifestaciones clínicas de la hepatitis alcohólica

Hepatomegalia	90%	Náuseas y vómito	40%
Anorexia y pérdida de peso	60%	Ascitis	30%
Dolor abdominal	50%	Esplenomegalia	15%
Ictericia	50%	Encefalopatía	10%
Fiebre	40%		

tratamiento de enfermedades concomitantes. En algunos casos la desnutrición es tan avanzada que se requiere administración de alimentación parenteral.

Se han utilizado diferentes tratamientos específicos para limitar algunas de las alteraciones fisiopatológicas descritas; sin embargo, los resultados son controvertidos. Entre estas medidas sobresale el uso de corticosteroides, esteroides anabólicos, insulina y glucagon, propiltiouracilo y colchicina.

Corticosteroides

Su uso se fundamenta en los hallazgos de inflamación con necrosis celular, evidencia de excesiva producción y depósito de fibras de colágena, lesiones mediadas por mecanismos inmunitarios y participación de citocinas (factor de necrosis tumoral e interleucina-2) en la patogenia de la hepatitis alcohólica. Al parecer mejoran la sobrevida a corto plazo, y los pacientes más beneficiados son aquellos con hepatitis alcohólica grave con encefalopatía y sin hemorragia digestiva. El fármaco más utilizado es la prednisolona en dosis de 40 mg/día por vía oral.

El uso de corticosteroides es útil sólo en casos graves, ya que al parecer modifican la mortalidad a corto plazo

Esteroides anabólicos

Se han utilizado con el fin de estimular el anabolismo y promover la regeneración hepática, pero sólo parecen acelerar la resolución del hígado graso inducido por alcohol. La oxandrolona muestra mejoría en la supervivencia a seis meses de los pacientes con hepatitis alcohólica cuando su estado de nutrición es bueno.

Insulina y glucagon

La venoclisis de estas hormonas estimula la regeneración hepática, mejora la mortalidad en modelos animales, pero en los ensayos clínicos no han mostrado resultados consistentes. El riesgo de hipoglucemia, aún en condiciones controladas, limita su uso por el riesgo-beneficio inherente.

Propiltiouracilo

La ingestión crónica de alcohol induce un estado de hipermetabolismo con aumento del consumo de oxígeno hepático. En estudios experimentales, el propiltiouracilo ha mostrado que protege la zona pericentral de la hipoxia; sin embargo, hay controversia en cuanto a las evaluaciones del beneficio clínico.

Colchicina

Este medicamento disminuye la fibrogénesis y hay datos de que retarda la progresión de la cirrosis; sin embargo, no ha mostrado beneficios en la hepatitis alcohólica en cuanto a morbilidad y mortalidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Achord JL. Alcohol and the liver. *Am Sci Med* 1995;2(2): 16.
- Achord JL. Review of alcoholic hepatitis, and its treatment. *Am J Gastroenterol* 1993;88(11): 1822.
- Flier JS, Underhill LH, Lieber ChS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med* 1995;333(16): 1058.
- Kershenovich D, Green D, Roldan E. Hígado y alcohol. *Temas de Medicina Interna* 1996;4(2):403.
- Lieber C. Alcohol and the liver. 1994 Update. *Gastroenterology* 1994; 106:1085.
- Maddrey WC. Alcoholic hepatitis: pathogenesis and approaches to treatment. *Scand J Gastroenterol* 1990;25(Suppl 175): 118.

Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992;326(6):507.
Rosser BG, Gores GJ. Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology* 1995;108:252.

122 ■ Hepatitis viral aguda

Joaquín López Barcena

DEFINICIÓN

La hepatitis viral aguda es una infección que afecta principalmente al hígado. Debe distinguirse de otras infecciones virales sistémicas que alteran la función hepática, como la rubéola o la mononucleosis.

ETIOLOGÍA

Hasta la fecha se han identificado seis virus distintos que pueden ocasionar hepatitis: A, B, C, D, E y G. A los pacientes en quienes no se logra detectar alguno de los marcadores de estos virus y que presentan manifestaciones clínicas compatibles actualmente se les clasifica como sujetos con hepatitis no-A no-E. En este último grupo se ha identificado un virus transmitido por transfusión sanguínea (TTV; *transfusión transmitted virus*).

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia y la prevalencia dependen del tipo de virus que ocasiona la infección. La frecuencia encontrada en Estados Unidos ha sido de 48% para el virus A, de 34% para el B, de 15% para el C, y menos de 3% para los demás. En México, la infección por virus A (cuadro 122-1) es prácticamente endémica, ya que se pueden encontrar anticuerpos positivos contra este virus en más de 85% de los adultos. En los menores de 10 años, sin importar el género, predomina la infección por virus A, que es la causa más

Cuadro 122-1. Casos de hepatitis viral informados en México (1991-1998)

	Promedio anual de casos nuevos			
	HVA	HVB	HVC	
Número de casos	14 676	804	2 434	
Tasa por 100 000	15.9	0.87	2.65	
Distribución de casos nuevos por grupos de edad (años)				
	0 a 4	5 a 14	15 a 44	> 44
Hepatitis A	5 565	9 577	2 992	561
Hepatitis B	100	206	477	188
Hepatitis C	489	719	712	352

HV, hepatitis viral.

frecuente de hepatitis aguda, y dado que la transmisión es fecal-oral, predomina en países con menor desarrollo. Los demás virus se presentan con mayor frecuencia en adultos y en grupos con ciertas características.

El virus B se considera entre las infecciones adquiridas por transmisión sexual, aunque también es mayor la prevalencia en sujetos farmacodependientes que utilizan agujas y entre trabajadores de la salud expuestos a contaminación por pinchazos de aguja o por contacto con sangre contaminada; predomina en aquellos que conviven en promiscuidad y que favorecen la transmisión por vía sexual, seguida de quienes hayan recibido transfusión de sangre contaminada (fig. 122-1). El virus D (delta) tiene fuerte relación con el virus B y se puede presentar como coinfección, lo cual aumenta la posibilidad de evolución hacia la forma fulminante, o bien como sobreinfección, lo que se observa en 70 a 95 % de quienes han desarrollado la forma crónica de la enfermedad. El virus C, originalmente denominado virus no-A no-B, es el principal causante de la hepatitis aguda por transfusión sanguínea. La frecuencia, que llegó a ser hasta de 15 %, ha disminuido conforme se han mejorado las técnicas de depuración de donadores. Sin embargo, es la infección más grave si se considera que el riesgo de evolución hacia la forma crónica puede llegar a 85 %, lo que a su vez implica alto riesgo de desarrollo de enfermedad crónica activa del hígado, cirrosis y carcinoma hepatocelular. El virus E, causante de la hepatitis entérica, también predomina en adultos, se confunde fácilmente con otras causas de síndrome diarreico agudo, y aunque no se conoce la prevalencia, es más frecuente de lo que se piensa en sitios donde se facilita la transmisión fecal-oral; los países en desarrollo han tenido brotes epidémicos de esta infección. El virus G, descubierto en 1995, pertenece a los virus RNA de la familia *Flaviviridae*; por lo general aparece como coinfección y en 25 % de los casos se ha visto asociado al virus A; en 32 % al virus B; en 20 a 40 % al virus C, y en 9 % a otros virus. Los factores de riesgo y las formas de transmisión aún no se han precisado por completo, aunque predomina la vía parenteral.

HISTORIA NATURAL Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como hasta ahora no se conoce un tratamiento que cure esta infección, clínicamente se ha seguido el curso natural de la enfermedad con los diferentes virus causales (cuadro 122-2). El tiempo de incubación de los virus A y E es corto (10 a 45 días), en cambio en el caso de los virus B, C y D es largo (30 a 180 días).

La fase prodrómica, los síntomas y los signos que se pueden encontrar en el examen físico son los mismos, independientemente del tipo de virus. La presentación clínica es variable y puede pasar inadvertida o presentar insuficiencia hepática grave y mortal. Si los síntomas son leves pueden confundirse con simple cansancio o con un

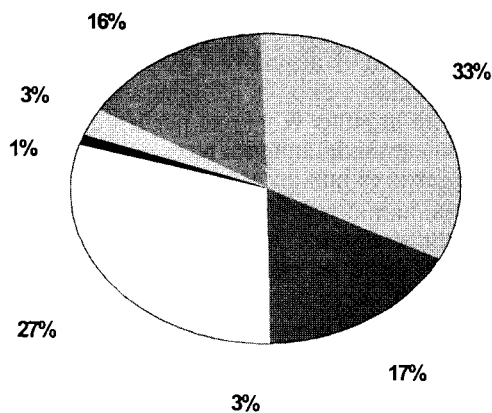


Fig. 122-1. Factores de riesgo asociados a los casos informados de hepatitis viral aguda (hepatitis B) en Estados Unidos en 1995. Actividad heterosexual, 33%; uso de jeringas y drogas, 17%; actividad homosexual, 16%; otros contactos, 3%; empleados de la salud, 1%; otros, 27%.

Cuadro 122-2. Datos clínico epidemiológicos de la hepatitis viral aguda

<i>Virus</i>	<i>Edad predominante</i>	<i>Transmisión predominante</i>	<i>Incubación (días)</i>	<i>Evolución crónica</i>
A	Niños/jóvenes	Fecal/oral	10 a 45	No
B	Adultos jóvenes	Sexual/parenteral	30 a 180	10 a 15%
C	Adultos	Transfusión	30 a 180	15 a 85%
D	Adultos jóvenes	Parenteral	30 a 180	—
E	Jóvenes	Fecal/oral	10 a 45	No
C	Adultos	Parenteral	—	—

La presencia de coluria suele ser el único dato objetivo, y en estudios de brotes epidémicos ha predominado en más de 90% de los casos

Hasta ahora no se conocen formas crónicas, esto es, con duración de seis meses o más en casos de hepatitis por virus A y E; la hepatitis por virus B, C y D tiene riesgo de evolucionar hacia la cronicidad

proceso gripal. En personas jóvenes y niños por lo general se debe a infección por virus A y es la forma más frecuente de presentación. Muchas veces, el único dato objetivo es la coluria; en estudios de brotes epidémicos ha sido el dato clínico predominante en más de 90% de los casos.

La forma clásica de presentación de hepatitis aguda es un periodo prodromico de tres a siete días con malestar general, anorexia, notoria astenia, náuseas, dolor en epigastrio y vómito. Este conjunto de síntomas generales van seguidos de la aparición de ictericia generalizada en grado variable, con coluria e hipocolia. Esta fase tiene una duración de una a tres semanas en promedio, seguida de un periodo de recuperación de una a dos semanas, pero en algunos casos puede ser de curso prolongado y tener una duración de varios meses.

Hasta ahora no se conocen formas crónicas, esto es, duración de seis meses o más en casos de hepatitis por virus A y E. La hepatitis por virus B, D y C tiene riesgo de evolucionar hacia la cronicidad en 10 a 15% de los casos, pero en la hepatitis por virus C puede ser hasta de 85 por ciento.

DIAGNOSTICO

En virtud de que las manifestaciones clínicas son inconstantes no permiten establecer la distinción etiológica, y si bien los datos epidemiológicos ayudan, no son suficientes. El diagnóstico clínico se establece mediante elevación de las aminotransferasas, en particular la alanina aminotransferasa, y se puede afirmar que es la enfermedad hepática que eleva más esta enzima; en general, se observan cifras 10 veces más elevadas que lo normal en casos de virus A. Los otros virus también ocasionan elevación notoria de la aminotransferasa de aspartato. Este análisis de laboratorio por sí solo es suficiente para fundamentar el diagnóstico de hepatitis aguda. Deben realizarse determinaciones cada mes para vigilar la evolución. Otra prueba de laboratorio que ayuda en esta supervisión es el tiempo de protrombina, ya que permite detectar con oportunidad casos graves de la enfermedad.

Sin embargo, lo relevante en el diagnóstico es precisar el virus causal por las implicaciones pronósticas. Debido a esto, es indispensable investigar los marcadores virales inmunitarios. Para las hepatitis A y E se pueden determinar los anticuerpos correspondientes. La determinación del antígeno no es un procedimiento costeable en la práctica cotidiana; el anticuerpo es más accesible para ello y aparece temprano en la evolución de la enfermedad, lo que permite precisar el diagnóstico etiológico en los casos que se requiera y de manera rápida. Además, si se determina el tipo de inmunoglobulina al que corresponde dicho anticuerpo puede establecerse si la infección es reciente, o bien si se trata de una marca de inmunidad; esto es, si el anticuerpo es IgM, la infección ha sido adquirida en las últimas semanas, pero si se trata de IgG, dicha infección ocurrió meses o años antes.

Cuando haya contacto con el virus B tal vez no pase nada o curse con hepatitis en cualesquiera de sus diferentes formas clínicas, es decir, inaparente, anictérica, icterica o fulminante. En comparación con la hepatitis por virus A, en estos casos sí hay riesgo de evolución hacia la forma crónica con una frecuencia de 10 a 15%. En el caso de hepatitis por virus B neonatal puede ser hasta de 90 por ciento.

Se requerirá que hayan transcurrido seis meses o más con elevación continua o intermitente de las aminotransferasas para considerar que la enfermedad es crónica. Se necesita estudio histológico del hígado para establecer el diagnóstico de hepatitis crónica, o la posible evolución hacia cirrosis o hepatocarcinoma (fig. 122-2).

Los marcadores séricos inmunitarios de la hepatitis por virus B son el antígeno de superficie (AgHBs), el anticuerpo de superficie (AcHBs), el antígeno e (AgHBe) y su anticuerpo (AcHBe), y el anticuerpo central (AcHBc). También se pueden determinar la polimerasa de DNA y el complejo delta antígeno-anticuerpo.

La importancia de precisar la existencia de estos marcadores consiste en establecer correlación con el estado clínico, y con ello ubicar la etapa de la historia natural (evolución espontánea) de la enfermedad, y sobre todo el pronóstico con fundamento en la actividad de la replicación viral.

El antígeno de superficie y el antígeno e pueden detectarse desde el periodo de incubación y durante la etapa aguda. El anticuerpo c es el primero que aparece, se detecta durante la fase aguda y persiste durante años; en algunos casos es el único marcador serológico del virus B que se logra identificar, debido a lo que se ha llamado *ventana inmunitaria*, y corresponde al lapso durante el cual ya no es detectable el AgHBs y todavía no aparece el anticuerpo. Los anticuerpos s y e aparecen en la etapa de convalecencia y pueden continuar presentes por meses y aun algunos años (fig. 122-3).

La interpretación clínica de la determinación de los marcadores séricos se muestra en el cuadro 122-3 y en la figura 122-4.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la etapa aguda de esta enfermedad es tan simple que en numerosos casos resulta difícil que el paciente o sus familiares lo acepten. Prácticamente se debe vigilar que la enfermedad siga el curso ordinario, esto es, hacia la curación. Estadísticamente hay menos de 1 % de riesgo de evolución grave, como hepatitis fulminante. El aislamiento del enfermo es de beneficio relativo, ya que el periodo de contagio se inicia durante la incubación y termina aproximadamente una semana después de la aparición de los síntomas, por lo que una vez realizado el diagnóstico ya han estado expuestos al contagio todos aquellos que conviven con el enfermo. En ciertos casos se usa vajilla desechable durante la primera semana de evolución clínica y el enfermo ha de ausentarse de la escuela o el trabajo durante tres a cuatro semanas de acuerdo con la evolución de los síntomas.

Aunque es de aceptación general que la alimentación sea libre de grasas, en realidad será el propio paciente quien realice la selección de los alimentos, ya que no se ha demostrado que el contenido de grasas de la dieta normal, o bien la disminución de ellas, altere el curso de la enfermedad. También ha sido tema de discusión el reposo en que debe mantenerse al enfermo; hay estudios en los que se ha demostrado que no se

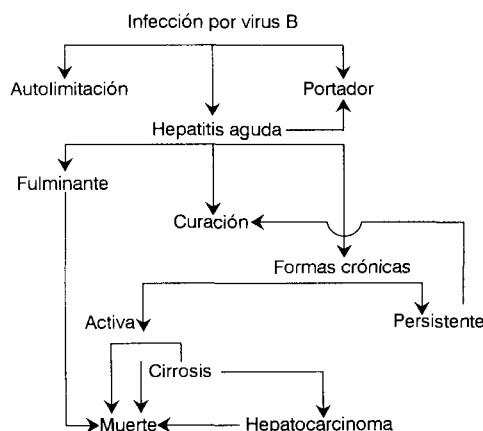


Fig. 122-2. Historia natural de la hepatitis por virus B.

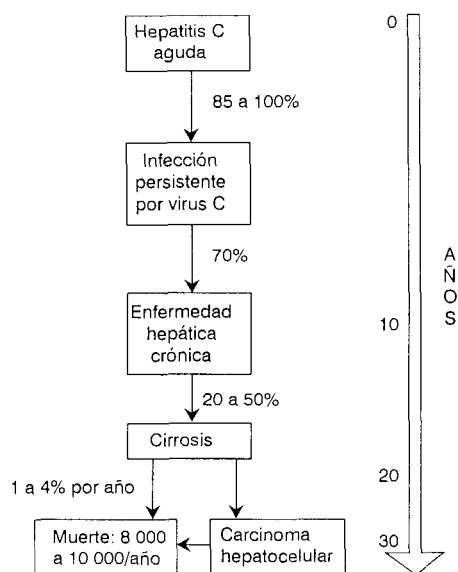


Fig. 122-3. Historia natural de la hepatitis por virus C.

obtiene mayor beneficio, y por otro lado es un verdadero reto mantener en reposo a un niño o joven. Aun así, es aconsejable en las primeras dos semanas de evolución clínica.

No se justifica indicar medicamentos que contengan vitaminas o "hepatoprotectores", ni mucho menos corticoides.

En la hepatitis viral aguda por virus C se ha demostrado que el uso de interferón alfa disminuye la probabilidad de evolución a la cronicidad.

Una vez que el enfermo se encuentre asintomático, que haya desaparecido la hepatomegalia y que las transferasas y bilirrubinas regresen a cifras normales, se considerará la curación. La regeneración del hígado en la mayor parte de los casos es completa y no deja secuela; no hay restricciones alimentarias ni de ejercicio físico para quien padeció esta enfermedad. Hay inmunidad prácticamente de por vida una vez desarrollados los anticuerpos.

PROFILAXIS Y CONTROL

El uso de globulina gamma en la hepatitis tipo A se indica en individuos menores de 15 años y en mujeres embarazadas que han estado en contacto con el virus. Las dosis útiles

Cuadro 122-3. Interpretación de los marcadores séricos de la hepatitis por virus B

Incubación aguda inicial	Convalecencia o curación
AgSHB positivo - AgeHB positivo	AgSHB negativo - AgeHB negativo
AcSHB negativo - AceHB negativo	AcSHB positivo - AceHB positivo
AccHB negativo	AccHB positivo a titulaciones bajas
Portador	Mal pronóstico o alto riesgo de evolucionar a formas crónicas
AgSHB positivo - AgeHB negativo	Polimerasa de DNA
AcSHB negativo - AceHB positivo	AgSHB positivo y AgeHB positivo, por más de cuatro meses de evolución
AccHB positivo	AccHB positivo a titulaciones altas
Antecedentes de exposición al virus B, ventana inmunitaria o fase de convalecencia	Riesgo alto de transmisión vertical
AccHB positivo y todos los demás negativos	AgeHB positivo en el tercer trimestre del embarazo

AgSHB, antígeno de superficie; AgeHB, antígeno e; AcSHB, anticuerpo de superficie; AceHB, anticuerpo e; AccHB, anticuerpo c.

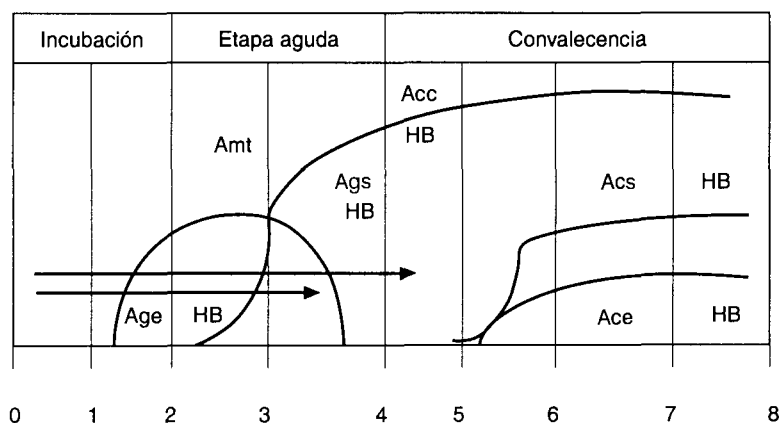


Fig. 122-4. Relación entre marcadores séricos y estado clínico de la hepatitis aguda por virus B. (Ags, antígeno de superficie; Age, antígeno e; Acc, anticuerpo central; Acs, anticuerpo de superficie; Ace, anticuerpo e; Amt, aminotransferasas.)

capaces de producir inmunidad pasiva-activa son de 3.5, 5 y 10 mg/kg. El uso de globulina gamma en pacientes expuestos a los otros virus es de dudosa utilidad.

La vacuna contra virus A alcanza niveles de protección de 88% a las dos semanas después de una dosis única y llega hasta 98% un mes después. Es discutible su utilidad en zonas endémicas. Se ha utilizado para proteger a viajeros.

La hepatitis por virus B es uno de los padecimientos en los que destacan las medidas profilácticas. En síntesis, consisten en:

- Detección de portadores.
- Uso de equipo de protección en personal que labora en áreas de alto riesgo (unidades de hemodiálisis y bancos de sangre, entre otros).
- Inmunización; entre 1975 y 1980 se elaboró y probó la vacuna contra el virus B con resultados exitosos. Actualmente se dispone de una presentación que debe aplicarse al personal de salud que labora en áreas de alto riesgo, así como a personas con riesgo de contagio. Ya se incluye en el esquema de vacunación para todos los niños.
- Todavía no se dispone de vacuna contra los otros virus.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Alexander IM. Viral hepatitis: primary care diagnosis and management. *Nurse Pract* 1998;23(10): 13-14,17-20.
- Casos Nuevos de Enfermedades en los Estados Unidos Mexicanos. Anuario Estadístico 1991, 1992, 1993, 1994, 1995, 1996, 1997 y 1998. México: Secretaría de Salud.
- From the Centers for Disease Control and Prevention. "Hepatitis E among US travelers, 1989-1992". *JAMA* 1993;269(7):845.
- Gillcrist JA. Hepatitis virales A, B, C, D, E and G: Implications for dental personnel. *J Am Dent Assoc* 1999;130(4): 509-20.
- Harold SM. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *JAMA* 1995;274(15): 1201-1208.
- Hoofnagle JH. Therapy of viral hepatitis. *Digestión* 1998;59(5):563-78.
- López Barcena J. Hepatitis viral y hepatitis por virus B y no-A no-B. En: *Gastroenterología I y II del Programa de Medicina General Integral*. México: UNAM. Facultad de Medicina 1987;164-202 y 164-187.

- Matsumoto A. Transfusion-associated Tt virus infection and its relationship to liver disease. *Hepatology* 1999;30(1):283-8.
- Paraná R. Acute sporadic non-A, non-B hepatitis in Northeastern Brazil: etiology and natural history. *Hepatology* 1999;30(1):289-93.

123 ■ Hepatitis crónica

Ma. Guadalupe Castro Martínez
jesús Aguilar Aguilar
Rolando Heras Martini

INTRODUCCIÓN

La hepatitis crónica se define como un síndrome que se caracteriza por inflamación y necrosis de las células hepáticas de más de seis meses de evolución continua

La hepatitis crónica se define como un síndrome que se caracteriza por inflamación y necrosis de las células hepáticas de más de seis meses de evolución continua. Puede cursar asintomática (mayor parte de los casos) o sintomática. Los síntomas por lo general son leves e inespecíficos y con frecuencia pasan inadvertidos; el más común es la fatiga.

Las principales causas son virus (B, C, D); fármacos o tóxicos, como acetaminofén, ácido acetilsalicílico, isoniácido, metildopa, difenilhidantoína, nitrofurantoína, sulfonamida, ácido valproico, etanol; enfermedades hereditarias, como enfermedad de Wilson, deficiencia de antitripsina alfa; enfermedad idiopática con marcadores de auto-inmunidad o sin ellos.

Entre las causas de hepatitis crónica, la principal es la viral, además de ser un problema de salud a nivel mundial por su elevada morbilidad.

PATOLOGÍA

Anteriormente las hepatitis crónicas se clasificaban en hepatitis crónica lobulillar, hepatitis crónica persistente y hepatitis crónica activa; esta clasificación se cambió debido a los avances en las pruebas serológicas y de inmunohistoquímica, que permiten identificar el origen de la hepatitis en forma más clara y que también intentan valorar el grado de actividad y el estadio en que se encuentra la enfermedad. El grado se determina como mínimo, leve, moderado e intenso según la actividad necrótica-inflamatoria observada en la biopsia hepática de acuerdo con la puntuación de Knodell, y de igual manera si hay cirrosis o sin ella (cuadros 123-1 y 123-2).

En el diagnóstico final de la hepatitis crónica debe incluirse la etiología, el grado y el estadio de la enfermedad; por ejemplo:

Cuadro 123-1. Índice de actividad histológica (Knodell)

Hallazgo	Puntuación
1. Necrosis periportal con puentes de necrosis o sin ellos	0-10
2. Degeneración intralobular y necrosis focal	0-4
3. Inflamación portal	0-4
4. Fibrosis	0-4

Las tres primeras categorías representan el grado de actividad, en tanto que la cuarta se relaciona con la evolución (estadio) de la enfermedad. Algunos patólogos separan las tres primeras de la cuarta.

Cuadro 123-2. Clasificación del estadio de la hepatitis crónica (Knodell)

Puntuación	Descripción	Knodell
0	No fibrosis	No fibrosis
1	Fibrosis moderada	Expansión de la fibrosis portal
2	Fibrosis moderada	
3	Fibrosis notable	Puentes de fibrosis (portal-portal, portal-central)
4	Cirrosis	Cirrosis

Hepatitis B crónica
con actividad moderada
con fibrosis intensa

Hepatitis D crónica
con actividad notable
con fibrosis moderada

Hepatitis autoinmunitaria
con actividad notable
con cirrosis

Hepatitis crónica por medicamentos
con actividad notable
sin fibrosis

De acuerdo con lo mencionado previamente, la utilidad de la biopsia hepática no es sólo para el diagnóstico, sino para establecer la gravedad y el estadio de la enfermedad (cuadro 123-3).

HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS B

La Organización Mundial de la Salud calcula que en todo el mundo hay 2 000 millones de personas infectadas por el virus B y 300 millones de ellas son portadoras de la infección crónica. De estas últimas, 25 % mueren por cirrosis hepática o por carcinoma hepatocelular.

La infección por este virus se debe a transfusión de sangre contaminada o sus derivados; sin embargo, con los programas establecidos en los bancos de sangre, esta vía de transmisión ha logrado abatirse en forma importante (2%). No obstante, los usuarios de drogas inyectables que comparten agujas con frecuencia adquieren la infección por esta vía, además del personal médico y paramédico que sufre lesiones accidentales con agujas u otro material contaminado. Otros grupos de alto riesgo son homosexuales y heterosexuales promiscuos, contacto familiar o sexual con portador de AgsHB, internos en instituciones para pacientes mentales, prisioneros y lactantes nacidos de madres portadoras de AgsHB.

Fisiopatología

El proceso necrótico-inflamatorio relacionado con las pruebas serológicas de infección por virus B se debe a deficiencias en el sistema inmunológico o la actividad del interferón, pues como se sabe, este virus no es citopático directo.

En la actualidad se conocen tres fases de la infección crónica:

Inmunotolerancia. Se caracteriza por la presencia de AgsHB, anti-AgcHB, DNA del virus de la hepatitis B y AgeHB, asociados a niveles de aminotransferasas dentro de la normalidad (sin evidencia de proceso necrótico-inflamatorio: "sin hepatitis").

Inmunoeeliminación. Hay persistencia de los marcadores serológicos de la fase de inmunotolerancia; sin embargo, existen altos niveles de aminotransferasas (con evidencia de proceso crónico-inflamatorio: "hepatitis").

Cuadro 123-3. Utilidad de la biopsia hepática en la hepatitis crónica

Establecer el diagnóstico	Estadio de progresión de la enfermedad
Detección y exclusión de otras lesiones	Evaluación del tratamiento
Grado de actividad necrótica-inflamatoria	

Inmunocompetencia. Se caracteriza por la presencia de AgsHB, pero no por evidencia serológica o histológica de la replicación viral; las aminotransferasas se encuentran en la normalidad (infección latente: "portador").

Diagnóstico

El diagnóstico se establece en forma certera con los marcadores virales que muestran cualquiera de los siguientes patrones:

1. AgsHB, AgeHB, IgG antinuclear, DNA-HBV y polimerasa de DNA positivos.
2. AgsHB, IgG antinuclear y anti-eHB positivos.
3. AgsHB, IgG antinuclear, anti-eHB, DNA-HBV y polimerasa de DNA positivos (mutante AgeHB negativo).

La biopsia hepática es indispensable, además de que permite la determinación de marcadores virales, como AgeHB, AgsHB, AgeHB, DNA-HB y polimerasa de DNA mediante pruebas de inmunohistoquímica. Por tanto, el diagnóstico se establece sobre bases clínicas, bioquímicas, serológicas e histológicas.

Tratamiento

Las indicaciones terapéuticas se aplican sólo a pacientes con hepatitis crónica por virus B en fase replicativa (AgeHB positiva).

El objetivo principal del tratamiento es detener la replicación viral (seroconversión anti-HBe) y por último eliminar el virus (seroconversión anti-HBs). Lo anterior permite una remisión de la enfermedad hepática y prevenir la progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se han probado numerosos fármacos con resultados diversos, en gran parte desalentadores. El único tratamiento actualmente aceptado es el interferón alfa; otros agentes con posible capacidad anti-HB se encuentran en evaluación. La asociación terapéutica entre interferón alfa y otros agentes antivirales se encuentra en investigación. Se ha ensayado la lamivudina, 100 mg una vez al día durante dos años con buenos resultados. El interferón alfa debe administrarse por un periodo promedio de cuatro a 10 meses. Se recomienda administrar 4 a 10 millones de unidades diarias o cada tercer día. El régimen anterior consigue una seroconversión anti-HBe en 40% de los pacientes, y a largo plazo se observa una seroconversión anti-HBs de 20 a 30%. Después del tratamiento son poco frecuentes las recaídas y no es indispensable la biopsia hepática.

El mejor método de vigilancia terapéutica es la determinación del DNA o el RNA, según el caso, aunque no está disponible en la mayor parte de los hospitales.

El objetivo principal del tratamiento es detener la replicación viral y eliminar el virus

El único tratamiento actualmente aceptado es el interferón alfa; otros agentes con capacidad anti-HB se encuentran en evaluación

El mejor método de vigilancia terapéutica es la determinación del DNA o del RNA, según el caso, pero la mayor parte de los laboratorios no dispone de ella

HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C

El virus C de la hepatitis (HCV, *hepatitis C virus*) es la principal causa de hepatitis postransfusión y el motivo de 20 a 50% de los casos de hepatitis viral aguda esporádica. Su prevalencia se desconoce; en el mundo industrializado se estima que entre 0.5 y 1.5% de los donantes de sangre son anti-HCV positivos, porcentajes similares a los informados en una población de donadores mexicanos. La principal vía de transmisión de este virus es la percutánea, aunque el contacto sexual y el familiar tienen cierta importancia. Por tanto, los grupos de alto riesgo son receptores de transfusiones múltiples, hemofílicos, pacientes en programa de diálisis y trasplante de órganos, trabajadores de la salud, usuarios de drogas inyectables, y el contacto sexual o familiar con portadores del virus C.

Patogenia

La patogenia de la lesión hepática por el virus C se desconoce, y es posible que sea un virus citopático directo para los hepatocitos, debido a que las alteraciones histológicas

de la hepatitis C crónica consisten en alteraciones degenerativas acompañadas de mínimos cambios inflamatorios. Sin embargo, no es posible descartar un componente inmunológico, dado que las alteraciones inmunitarias son comunes en este tipo de hepatitis y se sabe que la producción de interferón es deficiente durante la misma, además de que es posible detectar autoanticuerpos de una especificidad inmunológica peculiar.

Entre 60 y 80 % de los pacientes expuestos al virus C de la hepatitis y que inicialmente son afectados por hepatitis aguda progresa a hepatitis crónica. Cerca de 20% de los sujetos con hepatitis crónica evoluciona a cirrosis hepática en los primeros cinco años a partir del diagnóstico y 9% presenta datos clínicos de hipertensión portal a los cinco años.

Se ha comprobado que la progresión de la enfermedad es más rápida en pacientes con hipogammaglobulinemia, hemofilia, SIDA e inmunosupresión relacionada con el trasplante de órganos.

Se ha observado que el intervalo medio que transcurre entre una transfusión y hepatitis crónica sintomática, cirrosis hepática sintomática y carcinoma hepatocelular es de 10, 21 y 29 años, respectivamente. La posibilidad de resolución espontánea es casi nula (0.47%).

Entre 60 y 80% de los pacientes expuestos al virus C de la hepatitis y que inicialmente son afectados por hepatitis aguda progresa a hepatitis crónica

Se ha comprobado que la progresión de la enfermedad es más rápida en pacientes con hipogammaglobulinemia, hemofilia, SIDA e inmunosupresión relacionada con el trasplante de órganos

Diagnóstico

Hay diferentes pruebas serológicas con sensibilidad y especificidad variable para detectar anticuerpos antivirales, las cuales son fundamentales para establecer el diagnóstico (cuadro 123-4). Entre ellas se incluyen:

Prueba ELISA de primera generación. Es detectable indefinidamente en pacientes con hepatitis crónica. Sin embargo, no se puede diferenciar el anticuerpo IgM del IgG y esta prueba suele proporcionar un gran porcentaje de falsos positivos, por lo que no se justifica su uso.

Prueba ELISA de segunda generación. Esta prueba es la que más se utiliza en la actualidad y detecta la presencia del anticuerpo a las cuatro semanas después de la inoculación. Tiene una especificidad y sensibilidad superior a 82 por ciento.

Prueba RIBA (*recombinant immunoblot assay*; análisis de inmunomanchado recombinante). Es el método confirmatorio más empleado. Tiene sensibilidad y especificidad mayor de 95 %, lo que la convierte en una prueba de gran valor en la exclusión de falsos positivos.

La prueba RIBA es el método confirmatorio más empleado, con sensibilidad y especificidad mayor que 95%, lo que la convierte en una prueba de gran valor para exclusión de falsos positivos

Detección del RNA del virus de la hepatitis C. El RNA-HCV puede detectarse con técnicas de amplificación, como la reacción en cadena de la polimerasa, que es el mejor medio de predicción del estado infeccioso; esta prueba constituye el único método que permite diagnosticar con mayor certeza la transmisión vertical del HCV, así como vigilar la respuesta al tratamiento antiviral.

Detección del anti-HCV en tejido hepático. Se ha informado la presencia de partículas virales en los tejidos de pacientes con hepatitis no-A, no-B mediante técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales y proteínas policlonales del virus de la hepatitis C (cuadro 123-4).

Cualquiera de las pruebas establece el diagnóstico de infección por el virus de la hepatitis C y no el de hepatitis crónica. Por ello es indispensable la biopsia hepática para determinar el grado de actividad y de fibrosis determinado por la puntuación de Knodell.

Cuadro 123-4. Pruebas diagnósticas de hepatitis C

Categoría	ELISA	RIBA	HCV-RNA	TCP
Hepatitis crónica C	+	+	+	Elevada
Portador de hepatitis C	+	+	+	Normal
Hepatitis C en recuperación	+	+	—	Normal
Prueba falsa positiva	+	—	—	Normal

RIBA, análisis de inmunomanchado recombinante; TCP, transaminasa glutámica pirúvica.

Los datos morfológicos son útiles para diferenciar la hepatitis crónica por virus C de la hepatitis crónica autoinmunitaria, que histológicamente es una enfermedad más agresiva.

Tratamiento

Los criterios de marzo de 1997 de los National Institutes of Health (NIH) recomiendan interferón alfa, 5 millones UI tres veces a la semana durante tres meses. Si el paciente responde, es decir, si no se detecta RNA del virus y la transaminasa es normal, el tratamiento se prolonga un año. Si no se obtiene respuesta se incrementa la dosis a la aplicación diaria. Actualmente se debe utilizar terapéutica combinada de interferón y ribavirina para prevenir y tratar la recurrencia. La estrategia de interferón durante tres meses ha dado buenos resultados, y cuando esto sucede se debe prolongar la ribavirina por un año. Cuando no hay respuesta las alternativas son interferón de larga duración y tal vez inhibidores de proteasa y de helicasa. Existe la alternativa de trasplante de hígado.

Se ha informado de factores que predicen la falta de respuesta al interferón, género masculino, infección de larga evolución, niveles bajos de ALT, niveles altos de RNA, lesión histológica leve y genotipo 1 y 4

Se ha informado de factores que predicen la falta de respuesta al interferón, género masculino, infección de larga evolución, niveles bajos de ALT, niveles altos de RNA, lesión histológica leve, y genotipo 1 y 4, entre otros.

HEPATITIS DELTA

Este virus es causante de cuadros graves de hepatitis fulminante, así como de hepatitis B crónica con rápida evolución hacia cirrosis hepática. Además, requiere la presencia del virus de la hepatitis B para infectar al individuo.

Diagnóstico

Debe sospecharse en personas de regiones endémicas e incluso no endémicas que presentan cuadro clínico de hepatitis viral.

Suele establecerse con marcadores serológicos que muestran IgM anti-HD, un marcador de hepatitis D activa (aguda), e IgG anti-HD, que no es un anticuerpo protector y que persiste con títulos elevados en la infección crónica. Otro método diagnóstico es la detección del antígeno intrahepático mediante técnicas inmunohistológicas o por demostración del RNA viral mediante reacción en cadena de la polimerasa.

Tratamiento

La mejor alternativa terapéutica hasta ahora es el interferón. Se recomiendan dosis de 5 millones UI o 9 a 10 millones UI tres veces a la semana durante 12 meses; el tratamiento no debe suspenderse en pacientes que responden, dado el alto índice de recaídas.

El RNA del HDV no es útil para vigilancia del tratamiento, ya que durante la terapéutica se negativiza y al finalizar la misma es positivo de nuevo. La desaparición del AgHDV en el tejido hepático, la negativización del AgsHB, o ambos, durante el tratamiento o al finalizar éste son indicativos de suspensión de la terapéutica porque se considera que el paciente ha curado.

La desaparición del AgHDV en el tejido hepático, o la negativización del AgsHB durante el tratamiento o al final del mismo son indicativos de suspensión de la terapéutica porque se considera que el paciente ha curado

LECTURAS RECOMENDADAS

- Brillanti S, Garson J, Foli M, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferón alfa for interferón alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994;197:812-817.
- Davidson F, Simmonds P, Ferguson JC, et al. Survey of major genotypes and subtypes of hepatitis C virus using RFLP sequences amplified from the 5' non-coding region. *J Gen Virol* 1995;76:1197-1204.
- Desmet VJ, Gerber M, Hoffnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis; diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19:1513-1519.

- DiBisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:897-903.
- DiBisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, et al. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic post-transfusion hepatitis. *Hepatology* 1991;14:969-974.
- Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. The course of hepatitis C, virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:1137-1143.
- Grupo Nacional de Consenso de Hepatitis Viral. Asociación Mexicana de Gastroenterología, 1996.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:2S-102S.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-832.
- Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;24:778-789.
- Tsubata A, Chayama K, Ileda K, et al. Factors predictive of response to interferon therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994;19:1088-94.

124 ■ Cirrosis hepática

*Elvira C. Alexanderson Rosas
Jaime Camacho Aguilera
Antonio González Chávez*

INTRODUCCIÓN

En Estados Unidos existen por lo menos 18 millones de individuos que son grandes bebedores o alcohólicos, y el alcoholismo es la causa más importante de hepatopatía crónica. La cirrosis representa 75% de la mortalidad entre las personas alcohólicas, y en México ocupa el séptimo lugar de mortalidad global. En 50% de los casos la causa es etílica, y es determinante la cantidad y duración de la ingesta de alcohol, más que el tipo de bebida. El consumo de 100 g de alcohol al día por más de 10 años es de alto riesgo. El hecho de que sólo 10 a 15% de los alcohólicos desarrolle cirrosis sugiere que su presentación es de carácter multifactorial.

En México, la cirrosis hepática ocupa el séptimo lugar de mortalidad global, y en 50% de los casos se debe al alcohol

DEFINICIÓN

La cirrosis se define como un proceso patológico difuso que aparece luego de necrosis hepatocelular, con la producción de fibrosis y transformación de la arquitectura hepática normal en nódulos estructuralmente anómalos.

PATOGENIA

Los mecanismos por los cuales el consumo crónico de alcohol conduce a daño hepático irreversible no se conocen por completo, y hay varios factores implicados, como acumulación de grasa e inducción de proteínas, entre ellas las microsómicas y las fijadoras de ácidos grasos. El proceso de tumefacción de hepatocitos compromete al de oxigenación en la zona perivenosa y estimula la síntesis de colágena. Al disminuir el flujo sanguíneo se induce la necrosis y la fibrosis pericentral. Hay otras alteraciones que son consecuencia del consumo elevado de etanol y que comprometen funciones de la membrana celular, como disminución de la fluidez, que altera la función de receptores ligados a proteínas y actividades enzimáticas. Este es el resultado probable de la producción de radicales libres de oxígeno por el sistema microsómico de oxidación de etanol del citocromo P-450 en presencia de hierro y de la disminución de los niveles

Los mecanismos fisiopatológicos son variables, pero se destacará la acumulación de grasa y la inducción de proteínas

celulares de tocoferol alfa y glutatión. La inducción de enzimas mltrosómlcas puede incrementar la hepatotoxicidad de otros agentes causales, como la vitamina A, el tetracloruro de carbono, la isoniácida y el acetamlnofén, entre otros. En el hígado cirrótico, cualquiera que sea su causa, hay incremento de los cuatro tipos de colágena, lo cual altera la morfología del hígado y transforma los sinusoides en capilares, de manera que se impide el intercambio metabólico a través de membranas básales entre el hepatocito y el flujo sanguíneo, lo cual ocasiona hipertensión portal.

La síntesis de colágena también se encuentra aumentada por producción fibroblástica que característicamente se centra en trayectos portales, y por aumento del número de otras células productoras de colágena, entre las que se encuentran las células de Ito, precursoras de fibroblastos parenquimatosos y productoras de lamlnina, proteína que forma una capa alrededor de sinusoides, membranas básales de conductos, conductillos y capilares.

Normalmente los hepatocitos no producen colágena y la función predominante corresponde a las células endoteliales, las cuales forman además otras proteínas de la matriz extracelular. En la fibrosis patológica los hepatocitos pueden generar colágena tipos III y IV, los cuales, junto con otros elementos, pueden modificar además la actividad metabólica del hepatocito.

La fibrosis protélnca relacionada con el movimlento celular por desplazamiento puede acumularse con la colágena en zonas de lesión hepatocelular, lo cual estimula la fibroplasia y además genera productos de degradación con propiedades quimlotácticas para fibroblastos.

En la cirrosis además se incrementa la endotoxemia debido a mayor permeabilidad intestinal y disminución de las células de Kupffer, y en consecuencia se eleva la producción de citocinas; algunas manifestaciones sistémicas de la cirrosis, como anorexia y fiebre, se encuentran mediadas por citocinas; la síntesis de ácidos grasos está alterada por acción del factor alfa de necrosis tumoral, interleucina e interferón alfa. Las citocinas también inhiben la regeneración hepática. Las interleucinas 1 y 6 y el factor alfa de necrosis tumoral inducen la síntesis de proteínas, entre otras la proteína C reactiva, el amiloide A, las hepatoglobinas, el factor B del complemento y la antitripsina alfa-1.

Los hepatocitos regenerados pueden producir factor de crecimiento epidémlco que puede inducir la síntesis de colágena y fibronectina; experimentalmente el factor alfa de transformación del crecimiento, por su homología con el factor de crecimiento epidémlco, puede iniciar también la secuencia de regeneración al estimular los receptores hepáticos para este último factor.

Después de la lesión, el factor de crecimiento de hepatocitos estimula la síntesis de DNA y desencadena la regeneración celular. El factor beta-1 de transformación del crecimiento inhibe la proliferación hepática, aunque experimentalmente pueda ejercer efectos positivos y negativos.

El interferón alfa y el factor de necrosis tumoral alfa-1 son potentes estimuladores de la formación de colágena.

El factor de crecimiento obligatorio de la heparina es el primer factor de crecimiento fibroblástico.

CLASIFICACIÓN

La cirrosis se clasifica principalmente en términos morfológicos y etiológicos, y hay tres tipos anatómicos reconocidos: mltcronodular, macronodular y mltxta, cuyas características se analizan en el cuadro 124-1.

Según la etiología, entre las causas de esta enfermedad pueden mencionarse las infecciosas (como el virus de la hepatitis B, C y D), la sífilis, la esquistosomiasis, la enfermedad con patrón inflamatorio granulomatoso (como brucelosis, tuberculosis y sarcoidosis, entre otras), y el alcohol, factor importante en la población de México asociado a desnutrición (cuadro 124-2).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La cirrosis alcohólica puede ser asintomática en 10 a 20% de los pacientes, pero por lo común se presenta con las complicaciones de la hepatopatía crónica y los estigmas

En condiciones normales, los hepatocitos no producen colágena, y la función predominante corresponde a las células endoteliales; en la fibrosis patológica pueden originar colágena tipos III y IV

En la cirrosis hay incremento de citocinas, como el factor alfa de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6 e interferón alfa

Cuadro 124-1. Características morfológicas de los tres tipos de cirrosis**Micronodular**

Tabiques regulares gruesos, nódulos pequeños en regeneración, sin variación en tamaño y afectación de todos los lobulillos

Macronodular

Tabiques y nódulos de tamaños variables, lobulillos normales en los nódulos más grandes, destrucción previa demostrada por yuxtaposición de tres o más tractos portales en cicatrices de fibrosis

Mixta

En el tipo micronodular la regeneración da lugar a la apariencia macronodular o mixta

concomitantes. En varones cirróticos son más prominentes el hipogonadismo y la feminización, en particular si padecen hepatopatía alcohólica o hemacromatosis idiopática. Puede ocurrir sobre todo de dos maneras: como síndrome de hipertensión portal y como enfermedad hepatocelular, y ambas presentaciones pueden coexistir. No obstante, la cirrosis puede ser clínica y bioquímicamente silenciosa y descubrirse en forma incidental.

Puede sospecharse inicialmente si a la exploración física hay incremento del área hepática, ya que la característica área reducida se encuentra en fases avanzadas de la enfermedad; al percudir el bazo y rebasar la línea de Piorry, o por percusión en línea transversa desde la cicatriz umbilical al borde anterior de la décima costilla (maniobra del Manuel Cano Espitia), como se hace en la unidad 108 de medicina interna de la institución donde laboran los autores; también puede relacionarse con hipertensión portal sin olvidar que el grado de esplenomegalia no se relaciona con la gravedad de la hipertensión portal. Asimismo, puede haber manifestaciones de insuficiencia hepatocelular, como eritema palmar, telangiectasias aracniformes de llenado centrífugo, hipotrofia tenar e hipotenar, y otros datos más, como alcoholismo crónico o hipertrofia parotídea, igual que signos de hiperestrogenismo manifestados por ginecomastia y atrofia testicular.

En la cirrosis avanzada se puede encontrar desaturación de oxígeno pulmonar, osteoartropatía pulmonar hipertrófica y circulación hiperdinámica. Las varices esofágicas pueden observarse mediante endoscopia. Es frecuente la úlcera péptica, y la presencia de *Helicobacter pilory* se incrementa; la absorción intestinal de glucosa y la pérdida de proteínas es normal. El gusto y el olfato pueden estar disminuidos; es frecuente la esteatorrea que se relaciona con disminución de la secreción de sales biliares. Las hernias abdominales son comunes y se asocian a la ascitis. La incidencia de litiasis biliar se incrementa cuatro a cinco veces más en pacientes cirróticos. Los cambios glomerulares incluyen engrosamiento del pedículo mesangial, y en menor grado de las paredes de los capilares. Puede encontrarse septicemia o debe sospecharse. Los cirróticos son menos propensos a la formación de placa ateromatosa a nivel coronario y aórtico, y la incidencia de infarto del miocardio es menor. La retracción y el retardo palpebral están aumentados. El metabolismo intrínseco de los fármacos está reducido.

Las complicaciones de la cirrosis comprenden peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar asociado, encefalopatía hepática o

La cirrosis puede ser clínica y bioquímicamente silenciosa, y descubrirse en forma accidental

Cuadro 124-2. Causas de cirrosis**Infecciosas**

Virus de la hepatitis (B, C y D)
Sífilis
Esquistosomiasis
Brucelosis
Tuberculosis
Sarcoidosis

Bloqueo del tracto de salida hepático

Síndrome de Budd-Chiari
Insuficiencia cardíaca

Alcohólicas**Metabólicas**

Sobrecarga de hierro
Sobrecarga de cobre
Deficiencia de antitripsina alfa-1
Glucogenosis tipo IV
Galactosemia
Tirosinemia

Inmunológicas**Toxinas y drogas****Criptogénicas**

Entre las complicaciones de la cirrosis hepática se hallan encefalopatía, síndrome hepatorenal, fibrinólisis anormal primaria, peritonitis espontánea y otras más

portosistémica, carcinoma hepatocelular y hemorragia del aparato digestivo por varices esofágicas y gástricas, hemorroides y gastropatía congestiva debidas a hipertensión portal, y tendencia hemorrágica aumentada por fibrinólisis anormal primaria, trombocitopenia por hipersplenismo, o por ambos factores.

DIAGNOSTICO

En la hepatopatía alcohólica hay diferencias geográficas en relación con el HLA, aunque sin patrón constante. En la hemocromatosis idiopática hay asociación al HLA A3, B7 y 14. El análisis de los tipos de HLA no tiene importancia práctica en la investigación de los pacientes con enfermedad hepática, y puede relacionarse con estudios familiares y en la detección de pacientes con riesgo de adquirir enfermedades de origen genético.

La enfermedad puede descubrirse mediante examen clínico integral, análisis bioquímico o una intervención quirúrgica realizada por otro motivo. Debe sospecharse cirrosis en pacientes con febrícula, telangiectasias aracniformes de llenado centrífugo, eritema palmar, epistaxis inexplicable o edema maleolar; área hepática reducida, aumento de la consistencia del hígado y esplenomegalia, o signo de ténpano hepático o esplénico. Las manifestaciones tempranas en cirróticos alcohólicos pueden ser dispepsia flatulenta e indigestión matutina. El diagnóstico se efectúa mediante análisis bioquímico y se confirma por estudio histopatológico a través de biopsia hepática.

La cirrosis hepática compensada puede mostrar pruebas funcionales hepáticas dentro de parámetros normales; las anomalías incluyen elevación de AST y ALT, disminución de albúmina sérica, elevación de globulinas séricas, prolongación de tiempos de protrombina, leucopenia, trombocitopenia y anemia. En la cirrosis avanzada la enfermedad hepatocelular se asocia a complicaciones hemorrágicas por disminución de la síntesis de fibrinógeno, protrombina y proacelerina, e incremento de la actividad fibrinolítica del plasma.

Las alteraciones de los eritrocitos incluyen macrocitosis debida a cambios en los lípidos de membrana o deficiencia de ácido fólico; también se describen células en diana, acantosis, estomatocitos, equinocitos y eritrocitos en espón.

Es común la aparición de hipopotasemia debido a hiperaldosteronismo; en ocasiones se desarrolla intolerancia a la glucosa por resistencia a la insulina endógena, pero la diabetes es poco común. En la cirrosis avanzada se producirá alcalosis respiratoria por hiperventilación central.

La ecografía hepática puede sugerir cirrosis por los cambios en el patrón ecográfico del tejido y una vena porta agrandada y tortuosa; la tomografía computada es un indicador del diagnóstico por los cambios histicos o por la relación alterada del músculo ancho transversal del lóbulo caudado y del derecho. Los centelleogramas sugieren cirrosis e hipertensión portal cuando existe distribución irregular del coloide en el parénquima hepático y aumento de captación en bazo y cuerpos vertebrales en relación con el hígado.

El diagnóstico clínico de cirrosis hepática, al menos en la enfermedad relacionada con el alcohol, se confirma por biopsia en 75% de los casos cuando hay ascitis y esplenomegalia palpable o percutible, o datos de circulación colateral.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El patrón de la cirrosis hepática alcohólica es micronodular, aunque en etapas terminales pueden desarrollarse macronódulos

El patrón de la cirrosis alcohólica por lo regular es micronodular; sin embargo, también puede deberse a obstrucción biliar, hemocromatosis, esteatohepatitis, cirrosis infantil de la India y diabetes mellitus. Por último se desarrolla el patrón macronodular y también es indistinguible de la cirrosis debida a otras causas. El diagnóstico obliga a descartar hepatitis crónica activa. En el estadio cirrótico de la cirrosis biliar primaria, la cirrosis biliar secundaria, la enfermedad de Wilson, la hemocromatosis, la cirrosis debida a desviación intestinal y la hepatopatía por amiodarona se requiere interrogar sobre el consumo de alguna droga, exposición a virus de la hepatitis y evaluación de resultados de laboratorio, como antígenos de superficie en la hepatitis B, anticuerpo

anti-HCV, autoanticuerpos, ceruloplasmina sérica, análisis de hierro y cobre, y medición del contenido metálico en la biopsia. Puede haber cuadros de cirrosis superpuestos, como pericarditis constrictiva, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad venooclusiva, hipertensión portal idiopática, trombosis portal y metaplasia gástrica.

El diagnóstico diferencial de la cirrosis en etapas avanzadas debe realizarse con varias enfermedades, entre las que se encuentran cirrosis biliar primaria, hemocromatosis, uso de drogas y otras más.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la cirrosis compensada se enfoca a la detección temprana de la disfunción hepatocelular, abstención absoluta de bebidas alcoholizadas, dieta de 1 g de proteínas/kg de peso en caso de no haber desnutrición intensa, y si la hubiera son útiles los suplementos agregados a la dieta común. La nutrición enteral mejora los niveles de albúmina y el índice de Child en un lapso de tres semanas. El ácido ursodesoxicólico, 300 mg/día, mejora el estado, y principalmente alivia las manifestaciones y las complicaciones. Si se conoce la causa de la cirrosis el tratamiento puede ser más específico, como depleción de hierro en la hemocromatosis, penicilamina en la enfermedad de Wilson y corticosteroides en algunas formas de hepatitis crónica.

El tratamiento de la cirrosis incluye medidas generales: higiénicas, dietéticas y por depleción de hierro, D-penicilamina y esferoides.

Otra opción radica en detener la síntesis de colágena; el empleo de colchicina, 1 mg por 5 días a la semana, mejora la supervivencia; sin embargo, las comunicaciones en la literatura no sustentan por completo su ventaja.

Para detener la síntesis anormal de la colágena se han utilizado colchicina, esferoides, interferón gamma, análogos del 2-oxoglutarato y prostaglandinas.

Los corticosteroides inhiben la actividad de la polihidroxilasa, así como la síntesis de colágena, pero también de procólasenasa. Otros fármacos, aunque sin evidencias clínicas, son el interferón gamma, análogos del 2-oxoglutarato y las prostaglandinas.

La mortalidad debida a procedimientos quirúrgicos se correlaciona directamente con el índice de Child cuantificado: 10% para pacientes de grado A, 31 % para el grado B y 76 % para el grado C. Entre las características predictivas desfavorables se encuentran el bajo nivel sérico de albúmina, la presencia de infección y el alargamiento del tiempo de protrombina.

PRONOSTICO

Para establecer el pronóstico es necesario considerar la etiología, pues si los cirróticos alcohólicos dejan de ingerir bebidas alcohólicas responden mejor que los que no lo hacen; también se debe saber si la descompensación ha ocurrido por hemorragia, infección o ingestión de alcohol, ya que el pronóstico es mejor que si ocurriera en forma espontánea; otro parámetro es la respuesta al tratamiento, pues si el paciente no ha mejorado después de un mes de iniciado el pronóstico entonces puede empeorar. La presencia de ictericia, complicaciones neurológicas, ascitis, alteración de las pruebas funcionales hepáticas y de coagulación sanguínea y los cambios histológicos que demuestran fibrosis se correlacionan también con incremento de la mortalidad.

Los datos del Copenhagen Study Group for Liver Disease relacionados con cirrosis alcohólica indican supervivencia de 85% a cinco años en quienes no hay ictericia, hemorragia o ascitis. Mantener el mal hábito de ingerir bebidas alcohólicas disminuye la supervivencia a 60%, y la presencia de ictericia y ascitis conduce a 50%. Las complicaciones hemorrágicas empeoran aún más el pronóstico, con supervivencia de 30% en abstemios y de 20% en bebedores. En la actualidad, la cirrosis avanzada se puede tratar en forma definitiva mediante trasplante hepático, si el paciente no ha bebido por lo menos en los últimos seis meses y está decidido a dejar de beber si la causa es el alcohol.

Los datos del Copenhagen Study Group for Liver Disease en relación con la cirrosis alcohólica indican supervivencia de 85% a cinco años en quienes no hay ictericia, hemorragia o ascitis.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Adler M, Van Laethem J, Gilbert A. Factors influencing survival at one year in patients with nonbiliary hepatic parenchymal disease. *Dig Dis Sci* 1990;35:1.
- Andus T, Baver J, Gerok W. Effect of cytokines on the liver. *Hepatology* 1991; 1:364.

- Arenson DM, Bisell DM. Glycosaminoglycan proteoglycan and hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 1987;92:92:536.
- Biagini G, Ballardini G. Liver fibrosis and extracellular matrix. *J Hepatol* 1989;8:115.
- Bisell DM, Friedman SL, Maher J. Connective tissue biology and hepatic fibrosis: report a conference. *Hepatology* 1990;11:448.
- Castilla A, Prieto J, Fausto N. Transforming growth factors β 1 and α in chronic liver disease. *N Engl J Med* 1991;324:933.
- Kleinman RE, Harnatz PR, Walker WA. The liver: an integral part of the enteric mucosal immune system. *Hepatology* 1982;2:379.
- Rimola A, Soto R, Bory F. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984;4:53.
- Welner FR, Glambro MA, Czaja MJ. Ito cell gene expression and collagen regulation. *Hepatology* 1990;11:111.

125 ■ Cancer de esófago

*Germán Luna Castaños
Sandra Treviño*

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El cáncer de esófago constituye, para el médico internista, uno de los diagnósticos diferenciales del paciente con disfagia, sobre todo cuando esta última se relaciona con pérdida de peso; además, siempre debe tenerse en consideración debido a su alta tasa de mortalidad.

Conforma 5% de las neoplasias gastrointestinales y 1% de todos los cánceres. Predomina en el varón en una proporción de 5:1. La edad promedio es de 60 años.

CAUSAS

Los factores predisponentes de cáncer de esófago son consumo de alcohol, tabaquismo, ingestión de bebidas calientes y de nitrosaminas

Entre los factores predisponentes se encuentran el consumo de alcohol, tabaco, bebidas calientes y carcinógenos en alimentos (nitrosaminas).

Las enfermedades vinculadas con cáncer de esófago son las siguientes: 1) esófago de Barrett, que se define como la conversión de epitelio escamoso a columnar en el tercio distal del esófago, asociado a carcinoma hasta en 20% de los casos; 2) la presencia de otra neoplasia en cabeza y cuello, aunque pueda deberse a la coexistencia de exposición a carcinógenos; 3) desarrollo de neoplasia esofágica en 5% de los pacientes con acalasia; es importante mencionar que la edad de presentación del cáncer en estos casos es más temprana; 4) tilosis (hiperqueratosis de palmas y plantas), que predispone a neoplasia hasta en 90% de los sujetos que la padecen; 5) ingestión de sosa cáustica, en la cual la neoplasia suele desarrollarse en el sitio de la estenosis originada por quemadura proximal a la lesión; 6) disfagia sideropénica o síndrome de Plummer-Vinson, más frecuente en mujeres, relacionada con carcinoma en el tercio proximal del esófago; 7) hernia hiatal por exposición a carcinógenos de los alimentos que refluyen al esófago.

La mayor frecuencia de esofagitis crónica es el mecanismo que favorece la neoplasia, aunque otros autores desechan esta idea y suponen que la neoplasia es la causa de la hernia hiatal en estos enfermos.

El tipo histológico más común de cáncer de esófago es el epidermoide en 90% de los casos, y con frecuencia se localiza en el tercio proximal; sin embargo, en los últimos años se ha incrementado el adenocarcinoma (tercio inferior).

El tipo histológico más común es el epidermoide, que constituye 90% de los casos; la frecuencia del adenocarcinoma se ha incrementado en los últimos años

HISTORIA NATURAL

La historia natural (evolución espontánea) de la enfermedad es favorecida por la ausencia de serosa en el esófago, lo que permite la diseminación de la neoplasia al mediastino desde las fases tempranas.

Con frecuencia afecta tráquea, pleura, vértebras y grandes vasos. La diseminación por vía linfática depende de la localización del tumor; los del tercio superior hacen metástasis hacia las cadenas ganglionares supraclaviculares y yugular anterior; si la localización es en el tercio medio o inferior, la metástasis es en los ganglios paraesofágicos y mediastínicos. Los tumores localizados en el tercio inferior del esófago pueden extenderse a la unión gastroesofágica y al cardias del estómago; sin embargo, cuando una lesión se encuentra en este sitio lo más probable es que se trate de un cáncer gástrico con extensión superior hacia el esófago. Cuando la diseminación es hematogena, los sitios afectados son hueso, hígado y pulmón, y con menor frecuencia estómago, glándulas suprarrenales, riñón y cerebro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica más frecuente es la disfagia progresiva y la pérdida de peso; los síntomas que se presentan en etapas más avanzadas son odinofagia, reflujo gastroesofágico y neumonía por aspiración. En los estadios terminales de la enfermedad puede ocurrir hematemesis, hemoptisis o melena. Cuando hay fístula traqueoesofágica es común la tos persistente; por otra parte, la disfonía suele sugerir afección del nervio laríngeo recurrente. El síndrome de vena cava superior, las metástasis óseas y el dolor por compresión radicular (extensión a columna) no son manifestaciones raras. Ante el diagnóstico de cáncer esofágico puede sospecharse extensión de la neoplasia debido a la presencia de adenopatías cervicales o supraclaviculares, disminución de la motilidad de uno de los diafragmas (nervio frénico), hepatomegalia, derrame pleural y síndrome de Horner.

La asociación de disfagia progresiva con pérdida de peso constituye la manifestación clínica más común

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El diagnóstico en los casos avanzados suele ser inequívoco con las manifestaciones clínicas y el apoyo adecuado de un complemento paraclínico, como estudios con bario o endoscopia. En los casos tempranos la posibilidad es elevada, sobre todo cuando hay factores predisponentes, como consumo frecuente de alcohol y tabaco. Los estudios del esófago mediante bario suelen ser de mayor utilidad cuando se usa doble contraste, lo cual incrementa la sensibilidad del estudio en comparación con el contraste simple.

El esofagograma simple ayuda a identificar la lesión siempre que ésta sea sintomática; el uso de doble contraste favorece la identificación de lesiones pequeñas y asintomáticas, pero lamentablemente esto es raro. Debido a que el tumor se disemina a las submucosas, en ocasiones rodea por completo la pared, y la imagen característica es la de una zona de estenosis con dilatación proximal. El estudio de contraste puede identificar casos avanzados de fístulas traqueoesofágicas.

La endoscopia confirma el diagnóstico en pacientes con síntomas sin importar los datos del esofagograma, y además permite la toma de biopsias de la lesión; siempre que sea posible, el endoscopio debe avanzar más allá de la estenosis para valorar su extensión. Debido a que las lesiones por lo común son submucosas, el grado de la neoplasia suele subestimarse con la endoscopia.

La tomografía axial computada es inútil para establecer el diagnóstico de cáncer de esófago, pero es el mejor método para señalar el estadio en que se encuentra. La sensibilidad para diagnosticar invasión mediastínica por tomografía varía de 88 a 94%, y para afección aórtica del árbol bronquial y del pericardio fluctúa entre 94 y 97%; para las adenopatías mediastínicas es de 48% y para las adenopatías abdominales alcanza 61%. La sensibilidad en el hígado se eleva a 90 por ciento.

Otro estudio útil para clasificar la neoplasia es el ultrasonido intraluminal. Este método permite valorar adecuadamente el grosor de la pared, así como adenopatías paraesofágicas.

Mediante esofagograma se identifica la lesión cuando es sintomática; con doble contraste se pueden observar lesiones pequeñas y asintomáticas

La tomografía axial computada tiene sensibilidad hasta de 94% para identificar invasión mediastínica; para las lesiones que afectan aorta, árbol bronquial y pericardio es hasta de 97%, y para la invasión hepática es de 90 por ciento

TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de esófago sigue siendo básicamente quirúrgico, y a pesar de los adelantos actuales la supervivencia a cinco años después del tratamiento quirúrgico es de 12 a 22%, lo cual refleja que el diagnóstico, y por tanto el tratamiento, se lleva a cabo en estadios avanzados. La mortalidad transoperatoria varía alrededor de 5%. En la mayoría de los pacientes existen metástasis ganglionares y a distancia; en estos casos se acepta que la meta del procedimiento quirúrgico es paliativa, pues en muchos de ellos la cirugía no altera la supervivencia.

La radioterapia puede utilizarse como coadyuvante del tratamiento quirúrgico, ya sea preoperatoria o posoperatoria, o bien como una medida paliativa.

En relación con la quimioterapia, se ha informado de casos con importante regresión de la masa tumoral mediante el uso de monoterapia con cisplatino o esquemas que combinan este fármaco con otros, como 5-fluorouracilo.

Se ha informado de casos con importante regresión de la masa tumoral mediante el uso de monoterapia con cisplatino o con esquemas que combinan este fármaco con otros, como 5-fluorouracilo

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cortés GR, Villaseñor CR. Cáncer de esófago. *Rev Gastroenterol Méx* 1997;62(3): 149-159.
 Guitron A, Adalid R, Barinagarrementeria R, y col. Prótesis mecánicas auto-expandibles como tratamiento paliativo en el cáncer de esófago. *Rev Gastroenterol Méx* 1998;63(4): 198-203.
 Hancock SL, Glatstein E. Radiation therapy of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1994;11:44-48.
 Kelsen D. Chemotherapy of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1994;11:159-169.

126 ■ Carcinoma gástrico

Araceli Arrioja

INTRODUCCIÓN

Entre la gran variedad de tumores primarios que aparecen en el estómago destacan por su importancia clínica y epidemiológica las lesiones malignas. El adenocarcinoma gástrico representa 90% de ellas, seguido en frecuencia por los linfomas no Hodgkin y los leiomiomas; menos frecuentes aún son los tumores benignos, como los leiomiomas.

EPIDEMIOLOGÍA

En el decenio de 1930 el carcinoma gástrico representaba la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer en varones norteamericanos, en tanto que en el sexo femenino se situaba después de las neoplasias de cuello uterino y mama. La incidencia ha descendido en los últimos 60 años, pero a pesar de ello en 1993 se diagnosticaron 24 000 nuevos casos en Estados Unidos. Las encuestas epidemiológicas han demostrado distribución mundial, con marcada variabilidad geográfica en poblaciones de alto riesgo, como Japón, China, Chile, Colombia e Islandia; por lo contrario, Australia, Nueva Zelanda, Canadá y otros países se consideran poblaciones de bajo riesgo de adenocarcinoma gástrico. Sin embargo, la incidencia en la población de emigrantes provenientes de un área de alto riesgo a una de bajo riesgo se mantiene elevada durante el periodo de vida de las primeras generaciones, y disminuye progresivamente hasta igualarse por último a la de la población autóctona o a su nuevo entorno, lo que sugiere una participación ambiental en la génesis del adenocarcinoma gástrico subtipo intestinal.

nal, pero no en el subtipo difuso, en el cual hay influencia genética. De igual forma, el subtipo intestinal predomina entre clases socioeconómicas más débiles.

Afecta con mayor frecuencia a varones en una proporción de 1.5 a 2 en relación con las mujeres; la edad de presentación oscila entre 44 y 70 años con una media de 63 años, y en países como Japón se manifiesta a los cinco a 10 años previos.

Afecta con mayor frecuencia a varones en una proporción de 1.5 a 2 en relación con las mujeres; la edad de presentación oscila entre los 44 y los 70 años de edad con una media de 63 años

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El adenocarcinoma se origina a partir de las células productoras de moco, y según la clasificación de Luren y posteriormente de Ming se subclasifica en los siguientes dos tipos:

Adenocarcinoma intestinal expansivo

Su localización más frecuente es el antro y la curvatura menor; se delimita bien microscópicamente, con aspecto polipoideo, fungoide o con engrosamiento superficial; se ulcera en 60% de los casos, donde las células mantienen estrecha cohesión entre sí y forman estructuras tubuliformes de tipo glandular.

Adenocarcinoma difuso infiltrativo

Cursa con infiltración profunda y extensa de las células aisladas o en pequeños grupos, y se mantiene con escasa cohesión entre sí. Cuando las células están bien diferenciadas se les denomina en "anillo de sello". Su localización más frecuente es antropilórica y fúndica, con infiltrado difuso de la pared gástrica que da un aspecto de engrosamiento conocido como *linitisplástica*; de ellos, 40% se ulceran.

Las vías de diseminación son: a) por continuidad; extensión local a la pared gástrica a través de submucosa, muscular y subserosa, lo cual ocurre en 34% de los casos; b) por contigüidad; una vez que ha atravesado la pared gástrica invadiendo los órganos circunvecinos, como epiploon, páncreas, bazo, riñón, colon, lóbulo izquierdo del hígado, diafragma y suprarrenales, lo cual ocurre en 27% de los pacientes; c) por vía linfática a ganglios regionales, paraaórticos, supradiafragmáticos y pélvicos, en 52 a 76% de los enfermos; d) hematógena a hígado en 50% y pulmonar en 13% de los casos; e) intraperitoneal en 23%, lo que da lugar a poliserositis y afección a órganos pélvicos.

ETIOPATOGENIA

Se ha aceptado que los factores dietéticos son uno de los puntos cruciales que justifican la variabilidad geográfica y los patrones de presentación de la enfermedad, como la ingestión a largo plazo de altas concentraciones de nitritos presentes en alimentos salados, ahumados y el agua, los cuales sufren transformación a nitrosaminas, nitrosamidas y nitrosoureas ante la presencia de bacterias gástricas, como *Helicobacter pylori*; todos ellos son compuestos con alta capacidad mutagénica a nivel gástrico. Del mismo modo, los alimentos ahumados, tal vez por su alto contenido de hidrocarburos policíclicos (benzopirenos) favorecen la displasia gástrica, situación que se considera premaligna. Por lo contrario, la ingestión de fruta, verduras, hortalizas frescas, cítricos y altas concentraciones de vitaminas A, C, E y selenio quizás ejerza efecto antagónico a los procesos de nitrosaminación. La refrigeración como método para preservar alimentos, evitar su descomposición y la fermentación por bacterias también ha favorecido que disminuya la incidencia en poblaciones donde se carece de este recurso, en las cuales se utiliza la salazón como medio de preservación; lo anterior explica su mayor prevalencia en poblaciones socioeconómicas más débiles.

Se han considerado factores de riesgo el tabaquismo, el etilismo y el antecedente de laborar en minas de carbón y la industria del caucho; de igual manera, la historia de ingestión de antiácidos o bloqueadores de receptores H2 por más de cinco años, la

Los factores dietéticos, las concentraciones de nitritos en alimentos salados, ahumados y el agua sufren transformación a nitrosaminas, nitrosamidas y nitrosoureas, compuestos con alta capacidad mutagénica a nivel gástrico

El tabaquismo, el etilismo y el antecedente de laborar en minas de carbón y la industria del caucho son factores de riesgo

hemigastrectomía Billroth II efectuada 10 a 15 años antes, incluso la enfermedad acidopéptica benigna o la vagotomía troncular, ya que condicionan hipocloridia o acloridia y favorecen la proliferación bacteriana gástrica (formación de nitrosaminas y gastritis crónica) asociadas a displasia gástrica.

CONDICIONES PRENEOPLÁSICAS

Este término se refiere a circunstancias ante las cuales el adenocarcinoma gástrico es más frecuente. En la gastritis corporal difusa o gastritis crónica difusa asociada a anemia perniciosa, el riesgo de padecer carcinoma gástrico es tres a cuatro veces superior al de la población general por su relación con atrofia gástrica y grados variables de metaplasia intestinal, además de poliposis adenomatosa.

Los pacientes sometidos a hemigastrectomía, en particular Billroth II, asociada a gastritis alcalina pueden desarrollar carcinoma gástrico después de 10 a 15 años de la intervención.

La infección por *H. pylori* se ha relacionado epidemiológicamente con carcinoma gástrico tipo intestinal debido a la existencia de determinantes antigénicos bacterianos capaces de estimular el crecimiento de células tumorales en pacientes genéticamente predispuestos y sometidos a factores de riesgo ambientales. Se ha descrito que las inmunodeficiencias incrementan el riesgo de padecer carcinoma gástrico debido a disminución de la vigilancia inmunológica, fundamentalmente mediada por linfocitos, y por último debido al uso crónico de antiseoretos, los cuales, según algunos autores, son capaces de modificar el microambiente gástrico a favor del desarrollo de carcinoma gástrico.

Gastritis corporal difusa, anemia perniciosa, infección por *H. pylori*, inmunodeficiencia común variable y uso crónico de fármacos antiseoretos se consideran condiciones paraneoplásicas

FISIOPATOLOGIA

El adenocarcinoma tipo intestinal se debe a un complejo proceso de muchos años de evolución, en el cual la interacción de los factores ambientales ya referidos favorece la inflamación de la mucosa y su transformación a atrofia, metaplasia intestinal, displasia y finalmente adenocarcinoma. En este proceso intervienen varios factores, algunos que lo inician, provocan su aparición y favorecen su crecimiento mediante la expresión de oncogenes, como K-sam, Erb-2, Erb-3 y p53 (fig. 126-1).

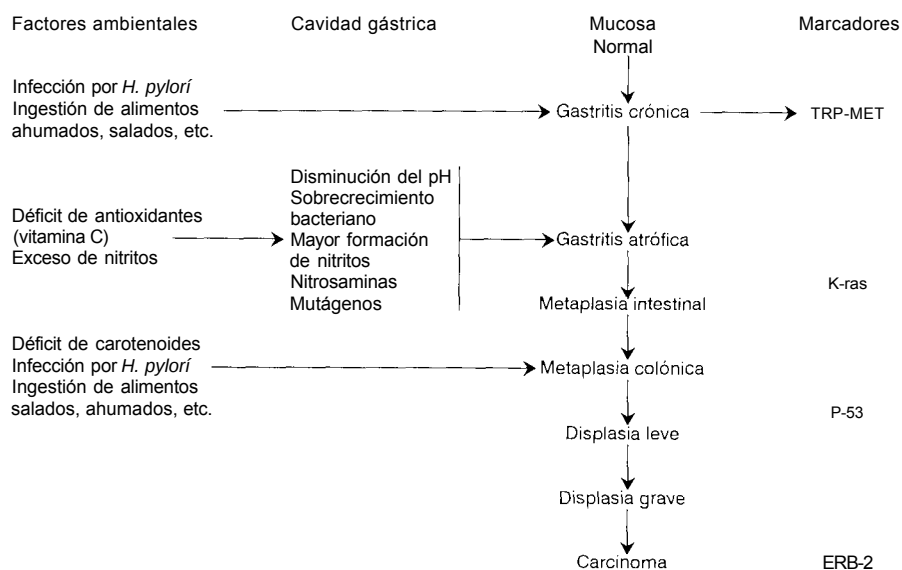


Fig. 126-1. Fisiopatología de la carcinogénesis en el adenocarcinoma gástrico tipo intestinal.

LESIONES PRENEOPLÁSICAS

Son lesiones de evolución variable, por lo regular lenta, potencialmente reversibles, de buen pronóstico si son diagnosticadas y tratadas de manera oportuna; de lo contrario pueden evolucionar hacia carcinoma gástrico. Es decir, son lesiones que requieren vigilancia estrecha.

Los pólipos hiperplásicos representan entre 75 y 90% de estas lesiones; sin embargo, rara vez sufren transformación maligna, y en cambio sí lo hacen los pólipos adenomatosos, con frecuencias que oscilan entre 6 y 75 % y variabilidad relacionada con su tamaño; los mayores de 2 cm son los que sufren dicha transformación con más frecuencia.

Las lesiones preneoplásicas comprenden gastritis crónica, metaplasia intestinal, enfermedad de Menetrier, pólipos gástricos mayores de 2 cm, displasia y esófago de Barret

Enfermedad de Menetrier

Este trastorno se ha relacionado con carcinoma gástrico en 10% de los casos.

Gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal

En esta enfermedad se muestra un infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos y células plasmáticas, con frecuencia asociado a metaplasia intestinal tipo IB.

El elemento final de dichas alteraciones es que favorecen la presencia de la lesión premaligna, es decir, la displasia gástrica de alto grado.

CUADRO CLÍNICO

El carcinoma gástrico en etapas iniciales puede cursar asintomático o bien simular enfermedad ulcerosa péptica o síndrome dispéptico inespecífico. Conforme evoluciona la enfermedad, las manifestaciones clínicas más frecuentes son pérdida de peso en 80% de los casos, la cual suele ser mayor de 10% si éstos son avanzados; en 57% hay anorexia; en 72% ocurre dolor abdominal agudo o crónico de intensidad variable, de ordinario urgente, localizado en epigastrio con vómitos posprandiales inmediatos o mediatos; en 44% la localización es pilórica o del antro, de contenido gástrico de retención.

La disfagia de ubicación en cardias se manifiesta en 14% de los casos, con estado nauseoso persistente, malestar abdominal no bien especificado asociado o no a plenitud posprandial inmediata o mediata, distensión abdominal, hemorragia de tubo digestivo alto en sólo 10 a 15% de los pacientes y síndrome anémico secundario crónico o agudo (palidez de tegumentos, astenia, adinamia, disnea de esfuerzo, etc.). En situaciones más avanzadas y debido a la presencia de metástasis o invasión a otros órganos pueden aparecer hepatomegalia, hepatodinia, ascitis, ictericia, datos de compresión radicular por metástasis a columna vertebral, y signos y síntomas neurológicos por metástasis cerebrales. A la exploración física tal vez no haya datos relevantes, sobre todo en estadios iniciales, o bien se palpa masa abdominal, lo cual ocurre sólo en 30% de los pacientes y por lo regular se asocia a enfermedad avanzada y mal pronóstico.

Pueden detectarse el ganglio supraclavicular izquierdo (Virchow), el ganglio axilar anterior izquierdo (Irish), la protrusión del fondo de saco de Douglas por acumulación y crecimiento de células tumorales en el punto más declive de la cavidad peritoneal (concha de Blummer), infiltración umbilical o nódulo de la hermana María José, y agrandamiento ovárico por metástasis a esta nivel (tumor de Krukenberg), por lo regular bilateral. O bien manifestarse como síndromes paraneoplásicos, como acantosis nigricans, dermatomiositis, neuromiopatías, síndrome nefrítico por nefropatía membranosa, tromboflebitis migratoria (signo de Trousseau), queratosis pruriginosa aguda (Léser-Trelat) y otros más.

DIAGNOSTICO

Los estudios básicos de gabinete de ordinario son normales en las fases iniciales de la enfermedad; en ocasiones puede haber anemia crónica microcítica hipocrómica, nor-

El método inicial para algunos autores en países con baja incidencia es la serie esofagogastroduodenal con doble medio de contraste, cuya exactitud global excede de 75% con 10% de falsos negativos en lesiones que miden 5 a 10 mm

Los marcadores tumorales consisten en: CEA, CA19-9, CA72-4, pepsinógeno, proteína alfa, CEA en jugo gástrico, sulfoglucoproteína fetal, aclorhidria, tomografía axial computada, ecografía abdominal, laparotomía, resonancia magnética nuclear

El pronóstico dependerá de la penetración de la pared gástrica por la neoplasia, grado de afección linfática, infiltración vascular, metástasis y grado de aneuploidia

mucítica normocrómica e incluso megaloblástica. En países como México, en los que hay baja incidencia con grandes tasas de población, el método inicial de algunos autores es la serie esofagogastroduodenal con doble medio de contraste, cuya exactitud global excede de 75% con 10% de falsos negativos en lesiones de 5 a 10 mm, y datos radiológicos que señalan malignidad o benignidad. Ante la sospecha de benignidad deberá administrarse tratamiento médico adecuado y realizar seguimiento en seis meses; si no ocurre mejoría se somete el paciente a endoscopia, así como toda lesión que sugiera malignidad. Aunque hay desacuerdo con este concepto debido a que muchas lesiones incipientes tal vez no se observen normalmente mediante una serie esofagogastroduodenal bien realizada, la panendoscopia de alta resolución permite la inspección directa de las lesiones de la mucosa gástrica con una exactitud de 71 a 98%, dependiendo de la habilidad del endoscopista, con sólo 2 a 5% de falsos positivos y 1.3 a 28% de falsos negativos; su mayor ventaja radica en que permite además la visualización directa, la toma de biopsias a fin de confirmar el diagnóstico mediante estudio histopatológico, bien sea por cepillado con efectividad de 55 % o por biopsias, cuya exactitud diagnóstica varía en relación con el número de biopsias tomadas (seis a ocho), con exactitud diagnóstica hasta de 95 por ciento.

Una vez que se ha hecho el diagnóstico deberá efectuarse tomografía computada para estadificación; sin embargo, durante la laparotomía exploradora, en 50% de los casos la enfermedad se encuentra más avanzada que lo estimado mediante tomografía, por lo que deberá recurrirse a endoscopia ultrasónica, la cual permite visualizar la invasión por continuidad a duodeno, esófago, ganglios linfáticos regionales, metástasis o invasión hepática, y la presencia de pequeñas cantidades de ascitis, con la desventaja de que en 25 a 40% de los sujetos no es posible el paso del endoscopio a través de la neoplasia; en este caso se recomienda la resonancia magnética. Hasta ahora no hay marcadores tumorales que brinden suficiente sensibilidad y especificidad en el carcinoma gástrico (antígeno carcinoembrionario, aumento de la glucosidasa beta y la isoenzima de deshidrogenasa láctica a nivel de secreciones gástricas, antígeno carbohidratado 19-9 sérico).

TRATAMIENTO

La única posibilidad de curación consiste en la ablación quirúrgica de la neoplasia. Sin embargo, esta intervención quirúrgica sólo es posible efectuarla en menos de 30% de los casos por lo tardío del diagnóstico. En el carcinoma gástrico incipiente, definido como carcinoma limitado a la mucosa o a la submucosa, independientemente de la afección a ganglios linfáticos hay 95% de supervivencia a cinco años. Por tanto, las alternativas terapéuticas dependerán de: a) la enfermedad local; b) la enfermedad avanzada; c) la enfermedad diseminada.

En cada caso el pronóstico dependerá de la penetración de la pared gástrica por la neoplasia, grado de afección linfática, infiltración vascular, metástasis y grado de aneuploidia. En Estados Unidos, la tasa general de supervivencia es de 25 a 30% a cinco años, con mejoría del pronóstico en aquellos pacientes en quienes además se realiza linfadenectomía radical. En la enfermedad no resecable con avance local, en la que de ordinario no hay metástasis pero sí diseminación extragástrica de la neoplasia, deberá intentarse la laparotomía exploradora para evaluar el grado de diseminación e intentar la resección tumoral, además de ofrecer al paciente quimioterapia o radioterapia. En caso de enfermedad diseminada, la quimioterapia deberá ser la alternativa de elección mediante 5-fluorouracilo, adriamicina y mitomicina C, o 5-fluorouracilo, adriamicina y metil-lomustina (metil-CCNU), cisplatino, metotrexato y otros si se considera el tratamiento quirúrgico sólo como alternativa paliativa en caso de obstrucción, sangrado y otras lesiones.

Linfoma gástrico

Representa sólo 7% de los tumores gástricos malignos y 2% de los linfomas. Constituye la localización extraganglionar más frecuente del linfoma no Hodgkin con alto grado de

maligñidad, de predominio histiocítico difuso, originado a partir de linfocitos B, con diseminación histiocítica inicial a ganglios linfáticos regionales (anillo de Waldeyer: nasofaringe, amígdalas, lengua, etc.). Es más frecuente hacia el sexto decenio de vida, con predominio en el sexo masculino. El principal factor de riesgo es la presencia de inmunodeficiencia de cualquier origen, y sus manifestaciones clínicas más frecuentes son dolor abdominal, anorexia, estado nauseoso y vómitos; en menos de 20% de los casos aparece masa abdominal palpable, y 10 a 30% de los pacientes cursan con hemorragia del tubo digestivo alto como manifestación inicial; en la serie esofagogastroduodenal se observan lesiones vegetantes ulceradas o bien engrosamiento difuso de los pliegues de la mucosa gástrica y duodenal. Mediante endoscopia se observa engrosamiento y ulceración difusa de la mucosa con predominio en antro y cuerpo, e incluso extensión hasta duodeno como lesiones estenosantes o excrecentes; la biopsia proporciona la certeza diagnóstica en 85 a 90% de los casos. Todo linfoma gástrico deberá ser sometido a tomografía, biopsia y aspirado de médula ósea, hígado y otros órganos. El tratamiento será quirúrgico en el estadio IE (tumor localizado a la pared gástrica) mediante gastrectomía subtotal en individuos con afección ganglionar preoperatoria o tumor extenso (estadio HE a IV), y deberá aplicarse quimioterapia seguida de resección quirúrgica o radioterapia.

LECTURAS RECOMENDADAS

- David R, Donohue J. Cancer gástrico incipiente. Surg Clin North Am 1992;72:377-98.
- De la Torre BA, Rodríguez VMG. Diagnóstico endoscópico de la infiltración gástrica por linfoma. Cir y Cir 1990;57:172-5.
- Frazee R, Roberts J. Comparación del tratamiento médico con el quirúrgico en el linfoma gástrico. Clin Quir Norteam 1992;72:397-414.
- Rubio CA, Jesurum J, Alonso RP. Geographic variations in the histologic characteristics of the gastric mucosa. Am J Clin Pathol 1991;96:330-3.
- Scheeberg AL, Finely RJ, Troster M, et al. The prognostic significance of tumor ploid and pathology in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Cancer 1990;65:1206-10.
- Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics 1990. Cancer J Clin 1990;40:9-26.
- Smith WJ, Murray FB. Tratamiento quirúrgico del cancer gástrico. Clin Quir Norteam 1992;72:359-76.
- Suji M, Kawano S, Tsuji S, et al. Ammonia promotor in *Helicobacter pylori* related gastric carcinogenesis. Cancer 1992;65:15-18.
- Takemoto T, Sasaki N, Tada M, et al. Evaluation of peptic ulcer healing with a highly magnifying endoscope: Potential prognostic and therapeutic implications. J Clin Gastroenterol 1991;13(suppl 1): 125-28.
- Villalobos JJ, Vargas F, Villareal HA, y col. Estudio de 10 años de cancer del aparato digestivo. Rev Gastroenterol Méx 1990;55:17-24.
- Wilke H, Pusser P, Fink V, et al. New developments in the treatment of gastric carcinoma. Semln Oncol 1990;17:61.

127 ■ Cancer colorrectal

Virginia Velasco Díaz

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En 1991, la Secretaría de Salud de México informó 1 258 defunciones por cáncer colorrectal, lo cual corresponde a una tasa de 14.7 casos por millón de habitantes. Esta neoplasia tiene una incidencia mayor en países desarrollados y poblaciones urbanas, pues se relaciona con factores dietéticos y ambientales. Es menos frecuente en pobla-

Esta enfermedad se relaciona con factores de la dieta y ambientales y es menos frecuente en poblaciones con dieta rica en fibra y baja en grasas animales

ciones con dieta rica en fibra y baja en grasas animales, como en países en desarrollo y poblaciones rurales. En México, la tasa más alta se localiza en el Valle de México, seguida por todos los estados del norte del país. El estudio epidemiológico sobre cáncer colorrectal publicado por Tovar Guzmán y colaboradores, realizado en México en el periodo de 1980 a 1993, mostró un incremento de mortalidad de 100% por este padecimiento, y además corroboró que los estados de mayor incidencia de la enfermedad corresponden a los de más desarrollo industrial y económico. El riesgo de adquirir este padecimiento se incrementa a los 40 años de edad, con un máximo a los 75 años. La mortalidad tiene leve predominio en mujeres y la mayor incidencia es a partir de los 60 años.

CAUSAS Y PATOGENIA

Casi todos los cánceres colorrectales provienen de pólipos adenomatosos; la poliposis adenomatosa familiar es la de mayor riesgo

El cancer colorrectal es una interacción compleja entre la constitución genética del individuo y su entorno. Se dice que hasta 25% de los pacientes tiene antecedentes familiares de la enfermedad. Esta población se divide en dos grandes grupos, los cuales presentan: *a)* síndromes de poliposis, y *b)* síndrome de cáncer colorrectal no poliposo. Casi todos los cánceres colorrectales provienen de pólipos adenomatosos; la poliposis adenomatosa familiar es la de más alto riesgo, y suelen presentarse cientos a miles de adenomas que inician su aparición entre el tercero y cuarto decenios de vida. Junto con esta entidad también se halla el síndrome de Gardner, que además de pólipos colónicos manifiesta alteraciones neoplásicas extraintestinales. Los adenomas, como los carcinomas, comparten alteraciones genéticas, como el gen p53 del cromosoma 17p, el gen DCC (borrado en carcinoma colorrectal) del cromosoma 18q, y el gen MCC (mutado en carcinoma colorrectal) del cromosoma 5q. La mutación del gen K-ras se correlaciona con la agresividad biológica del tumor, además de ser el más frecuente en la neoplasia rectal. La mutación del gen APC ocurre en el síndrome de poliposis adenomatosa familiar. Otros genes descubiertos son las mutaciones de MSH2 y MLH1, este último responsable de expresar el fenotipo RER+. También se han observado deleciones alélicas de los cromosomas 5, 17 y 18. En lo futuro podrán diagnosticarse grupos de alto riesgo mediante alotipificación. Se prevé que al disminuir los factores intraluminales, como los ácidos biliares, mediante suplementos de calcio o inhibición de compuestos poliamínicos con ácido acetilsalicílico se pueden revertir estos cambios genéticos de mucosa y pólipos.

La influencia del medio intraluminal se relaciona con el consumo elevado de grasas animales, saturadas e insaturadas, lo cual produciría mayor excreción de ácidos biliares, considerados ya como carcinógenos. En cultivos de células colónicas se ha demostrado que los ácidos biliares son directamente mutagénicos. El gran consumo de fibra produce mayor volumen de heces que aceleran el tránsito intestinal, lo cual disminuye el contacto de éstas con la mucosa intestinal. También se ha atribuido efecto protector a los estrógenos y a algunos microelementos, los cuales consisten en vitaminas A, C, D y E, así como selenio, dialilsulfuro y alilmetiltrisulfuro (compuestos del ajo). Estos actúan por diferentes mecanismos, como fagocíticos de radicales libres, efecto antioxidante, cofactores de anticarcinógenos y otros más.

FACTORES DE RIESGO DE ADQUIRIR CÁNCER COLORRECTAL

El riesgo regular es en personas mayores de 40 años. Como antecedentes de alto riesgo se consideran los siguientes: enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer genital femenino o de mama, cáncer de colon o adenoma, síndrome de Turcot, síndrome de Gardner y enfermedad de Peutz-Jeghers. El cáncer colorrectal hereditario no polipósico tiene herencia autosómica dominante, se manifiesta en edad temprana y afecta al colon derecho. Las personas de alto riesgo son aquellas que llenan un mínimo de criterios, como tener por lo menos tres familiares con cáncer colorrectal, uno de ellos de primer grado, y haber tenido afección sucesiva en dos generaciones; en uno de los familiares el cáncer se debe presentar antes de los 50 años de edad.

De los cánceres colorrectales, 95% histológicamente son adenocarcinomas. El restante 5% comprende tumores epidermoides de la unión anorrectal. Otros menos comunes consisten en leiomiomas, fibromas, colesteatomas y linfomas.

Hasta 95% de los cánceres colorrectales histológicamente son adenocarcinomas; el restante 5% comprende tumores epidermoides de la unión anorrectal

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas del carcinoma colorrectal varían de acuerdo con la región afectada del colon, el estadio y la diseminación a órganos adyacentes, como vejiga, próstata, uréteres, vagina o sacro. Las metástasis son a distancia, casi siempre a hígado, pero también a pulmón y sistema nervioso central. Los síntomas iniciales son inespecíficos e insidiosos, y conforme pasa el tiempo ocurre pérdida de peso, cambios en hábitos de la defecación, palidez, caquexia, ascitis y hepatomegalia. El cáncer de colon derecho por lo regular es fungante, rara vez obstruye la luz intestinal y suele presentarse como masa palpable con dolor sordo y a menudo con heces negras o hemorragia oculta. Esto último condiciona anemia ferropénica moderada a grave. Los tumores de colon descendente suelen producir obstrucción y perforación. Los de rectosigmoideos presentan hematoquezia, tenesmo y adelgazamiento del calibre de las heces.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Hace 50 años, 75% de los cánceres colorrectales se localizaban en colon distal, por lo que la exploración rectal era suficiente como método diagnóstico oportuno. Actualmente sólo 15% se detecta de esta manera; más aún, muchos están lejos del alcance del proctoscopio estándar (60 cm). Alrededor de 65% se hallan en el límite del sigmoidoscopio flexible. El examen con ácido guayaco para búsqueda de sangre oculta en heces sigue siendo el estándar para detección preliminar. Este examen no es invasor, tiene alto costo de rendimiento y es cómodo para el enfermo. Pueden detectarse lesiones tempranas, pero la desventaja es el alto porcentaje de resultados falsos que detectan porfirinas derivadas de hemoglobina y algunas sustancias de la dieta. Esta prueba es negativa en 50% de los casos de cáncer colorrectal. Otras técnicas emplean antisuero para reaccionar con hemoglobina humana.

En la actualidad, sólo 15% de los cánceres colorrectales se diagnostica por tacto rectal, y 35% escapa a la visión del rectosigmoidoscopio por lo que se debe practicar colonoscopia

La sigmoidoscopia es exacta para descubrir pólipos y cáncer, puede realizarse en el consultorio médico sin anestesia y permite efectuar biopsia de las lesiones. La sensibilidad para el intestino distal es de 85% y su especificidad es casi de 100%. Su desventaja sería una limitada colaboración de participantes y el alto costo. Es poco práctica para grandes poblaciones asintomáticas. El índice de perforación colónica es de 0.2%. Alrededor de 8% de los pacientes y 10% de aquellos entre 50 y 70 años de edad tendrán adenomas detectables que requerirán colonoscopia, y en 25 a 40% de ellos habrá un adenoma sincrónico más allá del alcance del sigmoidoscopio. La colonoscopia tiene sensibilidad de 95% y el índice de falsos positivos es mínimo con la realización de biopsia. La tasa de perforación es de 0.2%, y si se efectúa biopsia o polipsectomía hay riesgo de infección o de hemorragia. La colonoscopia es una herramienta diagnóstica o terapéutica. Los argumentos contra su uso como método de vigilancia son el costo, la incomodidad del paciente, el riesgo de complicaciones y la capacidad del colonoscopista.

El sigmoidoscopio flexible se utiliza en consulta externa y permite la biopsia de lesiones; tiene sensibilidad de 85% y especificidad de casi 100%

Otro instrumento diagnóstico en esta entidad es la enema de bario con doble contraste. Se le atribuye sensibilidad de 85 a 95% para detectar pólipos colorrectales. La retención de materia fecal da un índice falso positivo de 5 a 10%, y un índice de 10% de falsos negativos corresponde a diverticulosis significativa o colon redundante. Como los resultados de esta prueba pueden ser inconsistentes, a menudo se combina con sigmoidoscopia flexible, con lo cual se obtiene una sensibilidad de 94% y especificidad del 99%.

La colonoscopia tiene sensibilidad de 95% y el índice de falsos positivos es mínimo al realizar biopsia

Para la estadificación del cáncer colorrectal se utilizan tomografía axial computada en espiral con administración de aire en colon, así como ultrasonografía endoscópica para determinar el estadio del cáncer rectal, aunque no es suficientemente específica para detectar metástasis a ganglios. Con los avances de la genética, en un futuro se podrá analizar el DNA en las heces para detectar mutaciones del gen ras.

RECOMENDACIONES DE VIGILANCIA EN PACIENTES ASINTOMATICOS

El examen digital del recto se debe realizar cada año en adultos después de los 40 años de edad; a partir de los 50 años también se debe buscar sangre oculta en heces y se efectuará sigmoidoscopia flexible, que se repite cada tres a cinco años. En el cáncer colorrectal hereditario se debe realizar colonoscopia flexible cada uno a dos años y medio, pero aún no se decide a partir de qué edad. Se requiere consenso general para establecer guías específicas de detección oportuna.

TRATAMIENTO

El tratamiento primario es quirúrgico y se curan 50% de los pacientes operados, pero en casos avanzados es necesario un tratamiento coadyuvante

El tratamiento primario es quirúrgico y 50% de los pacientes operados curan con sólo esta intervención. Sin embargo, en casos avanzados es necesario un tratamiento coadyuvante. El objetivo de la restricción quirúrgica es mantener la continuidad del intestino y no dejar estomas en la pared abdominal. Recientemente se han realizado resecciones en tumores pequeños mediante laparoscopia guiada por endoscopia, y también se han efectuado mucosectomías por colonoscopia si la tumoración es pequeña o plana, o bien si se trata de adenoma piloso sésil.

La valoración preoperatoria consiste en detección de factores de riesgo cardiopulmonares, ya que la mortalidad corresponde a esta área en 40% de los casos, así como en detección y corrección de anemia y alteraciones nutricias y electrolíticas. El tratamiento incluye la búsqueda de lesiones sincrónicas mediante colonoscopia, e investigar si hay metástasis con estudio bioquímico de función hepática y tomografía axial computada. Esto último no es tan necesario, ya que se indica resección aun con metástasis; su utilidad es limitada para evaluar extensión tumoral, y afección parietal y de ganglios. Se requiere vigilancia posoperatoria, pues la recurrencia ocurre en los primeros cinco años, y de éstos, 85% en los primeros 30 meses. Los tipos de recurrencia son locales, regionales o de tumor metastásico. Los métodos de vigilancia son clínicos, además de determinación de antígeno carcinoembrionario, tomografía de abdomen, colonoscopia y radiografía de tórax, los cuales ayudan a identificar hasta 48% de enfermos con recaída. El tratamiento del carcinoma colorrectal recurrente y del metastásico incluye quimioterapia y radioterapia general con 5-FU y levamisol. Si sólo hay metástasis hepáticas, se puede intentar la resección quirúrgica, dependiendo de la localización en el hígado. El tratamiento coadyuvante posterior a cirugía curativa consiste en radioterapia, con quimioterapia o sin ella. La quimioterapia se puede administrar en forma intraarterial hepática. Está en estudio la aplicación de vacunas tumorales y la administración de anticuerpos monoclonales.

La revisión quirúrgica está indicada en pacientes asintomáticos con antígeno carcinoembrionario elevado.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Baba S. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;40(105):86-93.
- Díaz E, Parduz R. Tratamiento médico coadyuvante para el cáncer colorrectal. *Clin Quir Norteamer* 1997;1:223-239.
- Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990;113(5):373.
- Fleshman J, Myerson R. Radioterapia coadyuvante para el adenocarcinoma del recto. *Clin Quir Norteamer* 1997;1:15-25.
- Hanes R. New staging technologies: endoscopic ultrasound. *Cancer* 1993;72(suppl):4207-13.
- Mandel J, Bond J. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
- Stocchi L, Nelson H. Diagnostic and therapeutic applications of monoclonal antibodies in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41(2):232-43.
- Tovar V, Flores M, Salmerón J, Lazcano E. Epidemiologic panorama of colorectal cancer in México. *Dis Colon Rectum* 1998;41(2):225-31.

128 ■ Cancer de vesícula y vías biliares

Efrén A. Ledezma Rocher

CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR

El cancer primario de vesícula biliar es la neoplasia más común del tracto biliar y se considera la quinta en importancia entre las neoplasias del tracto digestivo; afecta en promedio a 2.5 personas por 100 000 habitantes en Estados Unidos, con tasa de necropsia de 0.6 a 1 %; cada año se informan 9 000 casos nuevos de cancer de vesícula y vías biliares. Lo relevante de estas neoplasias consiste en que menos de 5% de los pacientes se pueden curar y 90% de los enfermos morirán en plazo de dos años luego de establecido el diagnóstico.

El cancer primario de vesícula biliar es la neoplasia más común del tracto biliar y se considera la quinta en importancia entre las neoplasias del tracto digestivo

La importancia de estas neoplasias es que menos de 5% de los pacientes pueden curar y 90% de los enfermos morirán en plazo de dos años luego de establecido el diagnóstico

Epidemiología

El carcinoma de vesícula biliar se encuentra en 1.9% de los casos de cirugía de vías biliares, y se observa con mayor frecuencia en personas de las siguientes razas: hawaianos, mexicanos-norteamericanos, japoneses-americanos e indios del suroeste de Estados Unidos, así como en portadores crónicos de tifoidea y pacientes con vesícula calcificada. El cancer de vesícula biliar muestra predominio de 3:1 en mujeres, y aparece en el séptimo decenio de vida (62 a 66 años de edad).

Se ha propuesto que el cancer de vesícula biliar se relaciona fundamentalmente con cuadros de inflamación crónica del sistema biliar, y a lo largo del mundo se le ha relacionado con infestaciones por *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* y *Opisthorchis felinus*.

El cancer de vesícula biliar se relaciona con cuadros de inflamación crónica del sistema biliar y en todo el mundo se ha relacionado con infestaciones por *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* y *Opisthorchis felinus*

Un aspecto especial es la relación del cancer de vesícula biliar con la litiasis vesicular, ya que esta entidad se encontró en 2 352 pacientes con cancer vesicular de 37 series revisadas por Piehler y Crichtlow, considerándose que la incidencia de cancer de vesícula biliar en pacientes con litiasis vesicular alcanza 70 a 90% de los casos, aunque en estudios posteriores en los que se siguió a pacientes con litiasis vesicular asintomática no se ha podido establecer un riesgo significativo para el desarrollo de cancer de vesícula biliar.

La incidencia de cancer de vesícula biliar en pacientes con litiasis vesicular alcanza 70 a 90% de los casos

Patología

El cancer de vesícula biliar es una neoplasia biológicamente agresiva que se disemina por contigüidad y por extensión intraductal, emitiendo metástasis linfáticas, venosas y peritoneales. La afección del hígado, contiguo a la vesícula, ocurre como resultado de invasión directa y metástasis a través del drenaje venoso de vesícula biliar al lóbulo cuadrado; es rara la invasión extensa al hígado en ausencia de diseminación portal, y en etapa temprana ocurre diseminación linfática al conducto cístico y a los linfonodos que rodean al colédoco, con afección posterior de los linfonodos pancreatoduodenales, celiacos y periaórticos. Son raras las metástasis peritoneales diseminadas en este tipo de cáncer.

Estadificación

Hay diferentes medios para estadificar el cancer de vesícula biliar; el más común es el de la American Joint Commission on Cancer (AJC), y también el descrito por Nevin y Moran, aunque se considera que son parecidos en muchas maneras.

Bajo la clasificación de la AJC, en el estadio 0 sólo se incluyen los tumores in situ; en el estadio 1, cuando el cancer invade la mucosa (T_{sa}) o la capa muscular (T_{lh}); en el estadio 2, cuando el cancer invade el tejido conjuntivo perimuscular pero no se extiende más allá de la serosa o del hígado (T_2); en el estadio 3, cuando el cancer invade la serosa, un órgano adyacente o ambos (T_3) y puede también invadir menos de 2 cm de diámetro del hígado. El cancer de estadio 3 (T_3) puede aparecer sin afección a linfonodos regionales. No obstante, pueden haber metástasis a linfonodos regionales en cualquier cancer de vesícula biliar estadio 3 con invasión del cancer primario a cualquier nivel (T_3 - T_3). El tumor de estadio 4 (T_4) se extiende más de 2 cm en el hígado, invade dos o más órganos adyacentes o hace metástasis a sitios distantes (M).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son dolor crónico en hipocondrio derecho, anorexia, pérdida de peso e ictericia. En sólo 10% de los casos se establece el diagnóstico antes de la intervención quirúrgica, y en la mayor parte de los casos se detectan durante un estudio sistemático de colecistitis crónica

Las manifestaciones clínicas del cancer de vesícula son fundamentalmente crónicas en evolución, y en general se manifiestan con dolor crónico en hipocondrio derecho, anorexia, pérdida de peso e ictericia; en ocasiones pueden cursar con ascitis secundaria a carcinomatosis peritoneal y anemia secundaria a hemobilia crónica; esta última situación ocurre en 50% de los casos. En la minoría de ellos, el cuadro clínico es característico de colecistitis aguda y conduce al paciente a cirugía de urgencia.

Auxiliares de diagnóstico

Para el estudio de un cancer de vesícula se utilizan el ultrasonido abdominal y la tomografía computada de abdomen, con los cuales suele identificarse satisfactoriamente la neoplasia, y en caso de confirmar el diagnóstico se puede efectuar punción de biopsia dirigida. Otros estudios de utilidad son la colangiografía percutánea transhepática y la colangiopancreatografía transduodenoscópica. Llama poderosamente la atención que sólo 10% de los casos son diagnosticados en forma preoperatoria, y que la mayor parte se detectan durante el análisis sistemático de un paciente portador de colecistitis crónica.

Tratamiento

El tratamiento primario del cáncer de vesícula fundamentalmente es quirúrgico y se considera curativo en cánceres en estadios 1 y 2; para pacientes en estadios 3 y 4 la supervivencia es mala a pesar de efectuar un procedimiento quirúrgico radical, el cual consiste en lobectomía derecha con linfadenectomía regional. Los pacientes con cáncer en estadios 4 y 5, en términos generales son malos candidatos para cirugía y básicamente se someten a tratamiento paliativo con derivación biliodigestiva descompresiva.

El tratamiento paliativo no quirúrgico es de quimioterapia y radioterapia, las cuales han demostrado que logran disminuir el tamaño de los tumores pero sin mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia.

Pronóstico

La supervivencia de los pacientes portadores de cancer de vesícula biliar es mala, aproximadamente de 4% a los cinco años

La supervivencia de los pacientes portadores de cancer de vesícula biliar es mala (aproximadamente 4% a los cinco años); en algunas series se informa que es entre 10 y 20%. Los individuos no operados rara vez viven más de un año, y la supervivencia a cinco años sin cirugía paliativa es imposible.

CÁNCER DE VÍAS BILIARES

Epidemiología

Este tipo de cánceres es menos común que el cancer de vesícula biliar, y se halla en 0.01 a 0.8% de las necropsias y en 0.5 a 1 % de las cirugías de vías biliares. Tradicio-

nalmente se considera que hay predominio en el sexo masculino con una relación de 1.1:1 a 2.5:1, y que afecta sobre todo a personas de edad media y de edad avanzada, con un pico de incidencia en el séptimo decenio de vida; sin embargo, últimamente se han efectuado estudios que sugieren que esta epidemiología está cambiando, con incremento de incidencia en las mujeres, mayor índice de morbilidad en la raza india de Nuevo México, Chile y Japón, y menor en Inglaterra y en Grecia.

Asimismo, la mortalidad observada ha variado, con mayores incrementos en Japón, Hong-Kong y España, y descenso notorio en los países anglosajones.

Se desconoce la etiología del cáncer de vías biliares; hay menor relación con litiasis vesicular que en el cáncer de vesícula biliar. Se ha encontrado relación con los portadores crónicos de *S. typhi* y se supone que hay efecto carcinogénico endógeno derivado de las bacterias sobre las sales biliares. Hay relación importante entre la colitis ulcerosa y el cáncer de conductos biliares y la colitis antecede hasta en 20 años a la aparición del cáncer.

Se ha informado que ciertos factores ginecológicos, como la multiparidad y el embarazo en edad temprana, así como el tabaquismo y la diabetes pueden asociarse a desarrollo de neoplasias de vías biliares, pero hacen falta estudios concluyentes en estas situaciones.

Hay relación con los portadores crónicos de tifoidea, y se supone un efecto carcinogénico endógeno derivado de las bacterias con acción sobre las sales biliares

Clasificación

Las neoplasias de vías biliares se clasifican según su histología y su localización anatómica; los tumores intrahepáticos se originan en los conductos biliares menores, son multicéntricos y de variedad esclerosante nodular. El tumor de Klastkin se localiza en la unión de los conductos hepáticos derecho e izquierdo y es la situación más común de las neoplasias de vías biliares; se disemina por extensión local y por vía venosa al hígado. Los tumores del tercio distal afectan la porción intrapancreática de vías biliares. Los adenocarcinomas son los tumores más frecuentes de las vías biliares y los tipos histológicos más comunes.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas del cáncer de vías biliares son principalmente los relacionados con obstrucción biliar extrahepática y sus complicaciones, como ictericia, prurito, fiebre, anorexia, pérdida de peso y ataque importante al estado general; en 50% de los enfermos puede aparecer dolor en hipocondrio derecho, así como colangitis, si bien esta es una forma rara de manifestación inicial del cáncer biliar. Es común la hepatomegalia, y en etapas avanzadas de la enfermedad suelen aparecer ascitis y otros datos de hipertensión portal. Cabe mencionar que casi 50% de los pacientes buscan atención médica a los tres meses de iniciadas las manifestaciones clínicas.

Los signos y síntomas del cáncer de vías biliares son principalmente los relacionados con obstrucción biliar extrahepática y sus complicaciones, como ictericia, prurito, fiebre, anorexia, pérdida de peso y ataque importante al estado general

Método diagnóstico

En 80 a 90% de los casos se requiere una historia clínica total y pruebas completas de función hepática para diagnosticar obstrucción biliar extrahepática. Suele efectuarse ultrasonido abdominal, el cual puede mostrar el tumor en 69% de los casos. También se practica colangiografía transhepática percutánea en tumores proximales y colangiografía retrógrada endoscópica en caso de tumores distales y en los que se sospeche lesión periampular.

Tratamiento

Inicialmente suele ser quirúrgico, con posible resección total en 25 a 30% de las lesiones que se localizan en el conducto biliar distal; es evidente que la resecabilidad es mejor en las lesiones más proximales. En cuanto al tumor de Klastkin, en el que sólo se

afecta un conducto biliar, el tratamiento de elección es la lobectomía. En los tumores del tercio distal de la vía biliar se requiere pancreatoduodenectomía. Otras modalidades terapéuticas incluyen radioterapia, tanto primaria como auxiliar en el tratamiento quirúrgico; el problema radica fundamentalmente en que a pesar de la radioterapia pocos pacientes sobrevivirán más de cinco años sin cirugía. Otros aspectos terapéuticos incluyen también quimioterapia y trasplante de hígado, los cuales estarán sujetos a resultados contradictorios. Si el tumor no es resecable, el tratamiento consiste fundamentalmente en cirugía de derivación biliar en sus diferentes modalidades, y en la colocación de prótesis biliares por vía endoscópica con el fin de eliminar las manifestaciones de obstrucción de las vías biliares extrahepáticas.

Supervivencia y pronóstico

En el pronóstico de las neoplasias de vías biliares, la supervivencia a cinco años sin tratamiento quirúrgico es nula y oscila entre 10 y 30% en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos radicales.

El pronóstico de las neoplasias de vías biliares es malo, con supervivencia nula a cinco años sin tratamiento quirúrgico y rangos que oscilan entre 10 y 30%, dependiendo de la localización anatómica en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos radicales.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bhuiya MR, Nimura Y, Kamlya J, et al. Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. *Annals of Surgery* 1992;215(4):344-349.
- Bismut H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery* 1992;215(1):31-38.
- Cameron JL, Pitt HA, Zinner MJ, et al. Unresectable hilar cholangiocarcinoma: percutaneous versus operative palliation. *Surgery* 1994;115(3):597-603.
- Chijiwa K, Tanaka M. Carcinoma of the gallbladder: an appraisal of surgical resection. *Surgery* 1994;115(6):751-756.
- Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts: histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992;70(6):1498-1501.
- Shirai Y, Yoshida K, Tsudaka K, et al. Inapparent carcinoma of the gallbladder: an appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992;215(4):326-331.
- Smoron GL. Radiation therapy of carcinoma of gallbladder and biliary tract. *Cancer* 1977;40(49):1422-1424.
- Stain SC, Baer HU, Dennison AR, et al. Current management of hilar cholangiocarcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992;176(6):579-588.
- Wibbenmeyer LA, Wade TP, Chen RC, et al. Laparoscopic cholecystectomy can disseminate in situ carcinoma of the gallbladder. *J Amer Col Surg* 1995;181(6):504-510.
- Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, et al. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. *Brit J Surg* 1997;84(2):200-204.

129 ■ Carcinoma de páncreas

Pedro I. Yáñez Cardoso

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

En México es el segundo tumor más frecuente del tubo digestivo (después del cáncer gástrico) y la cuarta causa por neoplasia (sólo después de cáncer de estómago, colon y vesícula biliar).

El carcinoma pancreático es un tumor maligno de localización retroperitoneal que se desarrolla en forma insidiosa, progresa de manera irreversible y casi siempre es mortal.

Se desconoce la incidencia real en México, pero se ha informado que ocupa el cuarto lugar en frecuencia general (después del carcinoma de estómago, colon y vesícula biliar) y el segundo en algunos hospitales, sólo después del cáncer gástrico.

Cada año mueren 112 000 estadounidenses por cáncer de origen gastrointestinal, y el cáncer de páncreas contribuye con 22% de esta cifra. En Estados Unidos hay marcado incremento de incidencia, y se han informado más de 24 000 casos nuevos por año y 20 000 casos de muerte por esta causa; en 1988 se comunicó una cifra de 7.9/100 000 habitantes. Es el segundo tumor más frecuente de tubo digestivo (después del carcinoma de colon y recto) y la cuarta causa de muerte por cáncer (sólo después del cáncer de colon, pulmón y mama). Sin embargo, hay grandes variaciones en la incidencia de cáncer del páncreas en todo el mundo; por ejemplo, en India, Kuwait y Singapur la incidencia es menor de 2.2/100 000 habitantes. En Japón el índice se ha incrementado rápidamente de 1.8 en 1960 a 5.6 en 1985. La razón de estas diferencias no es clara, aunque pudiera haber factores ambientales y genéticos.

El cáncer de páncreas es más frecuente en el varón que en la mujer en una proporción de 2:1; se diagnostica rara vez antes de los 45 años de edad, pero su aparición se incrementa rápidamente a partir de entonces, con mayor incidencia entre los 60 y 70 años de edad. Es más común entre los negros, con una tasa de 15.2/100 000 individuos.

FACTORES DE RIESGO

La causa de cáncer del páncreas aún se desconoce, pero se ha encontrado que algunos factores ambientales pueden relacionarse con su desarrollo.

El factor de riesgo más prominente y tal vez el único con el que se ha establecido una firme relación es el tabaquismo. Múltiples estudios de cohorte, y de casos y controles, han demostrado que el riesgo relativo de padecer cáncer pancreático en fumadores es por lo menos 1.5 veces mayor; incluso el nivel de riesgo se incrementa conforme aumenta el número de cigarrillos al día, y el riesgo por exceso sólo se elimina 10 a 15 años después de la suspensión del hábito tabáquico. Se ha podido inducir experimentalmente cáncer pancreático en animales mediante la administración continuada de nitrosaminas específicas del tabaco en el agua de bebida, así como por la administración parenteral de otros compuestos N-nitrosos, los cuales se ha sugerido que llegan al páncreas tanto por la circulación sanguínea como por bilis de reflujo en contacto con los conductos pancreáticos.

Al parecer, la dieta es el segundo factor más importante relacionado con el carcinoma pancreático, la cual debe consistir en una ingestión alta de grasas, carne o de ambas. También se ha descrito un efecto protector con la dieta que contiene frutas y verduras frescas. Se han encontrado niveles bajos de licopeno (un carotenoide) y de selenio en pacientes que posteriormente desarrollaron cáncer de páncreas. En el modelo experimental, la grasa y las proteínas de la dieta actúan como promotores de sustancias carcinogénicas en el páncreas.

Hace unos diez años se generó una gran controversia al respecto de un artículo publicado en el que se relacionaba la ingestión de café con el desarrollo de cáncer de páncreas; sin embargo, sólo pocos estudios de casos y controles, y ninguno de los estudios prospectivos ha podido confirmar esta relación.

Además del bien conocido riesgo de cáncer gástrico, los pacientes con historia de cirugía para corregir la enfermedad acidopéptica también tienen una incidencia más alta que la esperada de presentación de carcinoma pancreático. Al parecer hay dos a cinco veces mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas en plazo de 15 a 20 años después de gastrectomía parcial. Se ha propuesto que la formación de compuestos N-nitrosos se eleva debido a la proliferación de bacterias productoras de enzimas nitrosorreductasas, las cuales son consecuencia de un ambiente estomacal "hipoácido", y que estas sustancias pudieran ser la causa tanto del cáncer gástrico como del pancreático. Experimentalmente se han podido producir carcinomas pancreáticos por reflujo duodenogástrico crónico relacionado con incremento de la secreción de colecistocinina. Hay datos clínicos de que la colecistectomía, que incrementa los niveles séricos de colecistocinina, también puede incrementar el riesgo de padecer cáncer pancreático.

Tanto la diabetes como la pancreatitis crónica se han asociado a cáncer pancreático; sin embargo, no se han establecido la naturaleza ni la secuencia de la posible relación de causa-efecto. Experimentalmente se ha demostrado relación de la diabetes, pero respecto de la pancreatitis, dicha asociación se ha limitado a las variedades "tropical" y hereditaria de la enfermedad.

Diversos estudios muestran que el riesgo en fumadores es 1.5 veces mayor

Los pacientes con cirugía para corregir enfermedad acidopéptica tienen mayor incidencia

Tanto la diabetes mellitus como la pancreatitis crónica pueden tener relación con el cáncer pancreático, sin haberse podido establecer la naturaleza ni la secuencia de la posible relación de causa-efecto

Ya se ha mencionado que los varones son afectados más comúnmente que las mujeres, y se ha encontrado que estos pacientes tienen niveles bajos de testosterona y altos de androstenediona, así como una relación alterada de testosterona/dehidrotestosterona; sin embargo, estas alteraciones al parecer son consecuencia más que causa del carcinoma pancreático, porque las alteraciones hormonales vuelven a lo normal después de la resección del tumor.

Por último, también se han asociado a exposición con algunos tóxicos ocupacionales, entre los que se incluyen sustancias de la industria de las gasolinas, el papel, el refinamiento del aceite y otros más; los factores relacionados son menos claros, e incluyen la ingestión de agua contaminada por asbestos y el alcoholismo.

El carcinoma pancreático es un tumor de desarrollo insidioso. Más de 90% de los tumores son adenocarcinomas que derivan del epitelio cúbico simple de los conductos; 5% proviene de las células epiteliales de los islotes pancreáticos y se manifiesta como tumores productores de hormonas; el resto lo conforman variedades poco comunes de carcinomas de células escamosas, adenoacantomas y cistadenocarcinomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNOSTICO

Los síntomas más frecuentes son dolor, ictericia y pérdida de peso en 90% de los enfermos

Hacer un diagnóstico precoz del carcinoma pancreático es extremadamente difícil. La aparición de síntomas abdominales vagos hace difícil sospechar esta terrible enfermedad, aunque los pacientes sean explorados adecuadamente. Los tres síntomas más comunes en la presentación de la enfermedad son dolor, ictericia y pérdida de peso; ocurren hasta en 90% de los pacientes y son más frecuentes en los casos de tumores que se localizan en la cabeza del páncreas más que en el cuerpo del mismo.

Dolor

Inicialmente puede ser vago, y conforme avanza la enfermedad se vuelve continuo y tal vez muy intenso, de localización principalmente epigástrica; sin embargo, pudiera presentarse en hipocondrios y con irradiación a la espalda. En el cáncer de localización en el cuerpo y la cola del páncreas, el dolor puede ser lumbar con irradiación posterior al abdomen.

Ictericia

La ictericia en más de 40% de los enfermos aumenta en proporción hasta 90% si la lesión se halla en la cabeza del páncreas

Ocurre en más de 40% de los enfermos y es mucho más común en el cáncer de la cabeza del páncreas (80 a 90%). Una vez establecida siempre es progresiva y se acompaña de distensión de vesícula biliar en 50% de los casos (signo de Courvoisier-Terrier). Siempre tiene patrón obstructivo y se acompaña de hipocolia, coluria y prurito intenso.

Pérdida de peso

La anorexia como primer síntoma aparece en 30% de los pacientes y el adelgazamiento puede ser muy intenso; puede agravarse si durante el padecimiento se asocia al desarrollo de síndrome de malabsorción por insuficiencia exocrina del páncreas, o a la aparición de diabetes mellitus.

Otros datos menos frecuentes en estos pacientes suelen ser los cuadros de pancreatitis aguda, la aparición de diabetes mellitus de instalación súbita, la hemorragia intestinal alta, el síndrome de malabsorción o la presentación de alteraciones neuropsiquiátricas.

Exploración física

Varía notablemente de persona a persona dependiendo de la localización y el tamaño de la neoplasia. Los pacientes suelen estar adelgazados, ictéricos, deprimidos y en ocasio-

nes se palpa una masa de localización epigástrica más o menos dolorosa. La vesícula se palpa en 50% de los pacientes ictericos, y en caso de existir metástasis hepáticas se puede descubrir hepatomegalia dura e irregular y datos de hipertensión portal.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Los auxiliares de diagnóstico más utilizados son sin duda la ultrasonografía y la tomografía axial computada. Ambas pueden detectar tumores pancreáticos tan pequeños como de 2 cm, identificar dilatación de conductos biliares y pancreáticos, lo mismo que metástasis hepáticas o extensión extrapancreática. La utilización de uno u otro método depende de su disponibilidad, aunque es más económico el uso de ultrasonografía. Recientemente se ha utilizado ultrasonografía endoscópica con 93 % de sensibilidad para detectar tumores de menos de 3 cm, lo cual ha demostrado superioridad de 53% sobre la tomografía axial computada y la resonancia magnética, que demostró sólo 67% de sensibilidad. Si hay duda, estos métodos pueden utilizarse como complementarios o asociarse a pancreatoduodenografía retrógrada endoscópica. Mediante arteriografía pancreática o resonancia magnética no se han obtenido mejores resultados en el diagnóstico. Otros estudios sugeridos son la gammagrafía con seleniomietionina, la tomografía por emisión de positrones o los estudios con anticuerpos monoclonales específicos contra células de carcinoma pancreático, pero aún se requiere estandarización y perfeccionamiento para su uso como herramienta diagnóstica. También se dispone de marcadores séricos, como el antígeno carcinoembrionario y el antígeno específico CA-19-9, y muchos otros que se han tratado de utilizar, pero en la actualidad ninguno ha demostrado ser suficientemente específico y sensible para ser utilizado con fines de diagnóstico oportuno.

El diagnóstico histológico se realiza mediante estudio citológico de material obtenido por aspirado, cepillado de los conductos pancreáticos, o por ambos métodos, durante la colangiopancreatografía, o bien por aspirado mediante punción percutánea mediante guía ultrasonográfica o tomográfica; sin embargo, su utilidad aún es discutible.

Los auxiliares de diagnóstico más utilizados son la ultrasonografía y la tomografía, que pueden detectar tumores pequeños, dilatación de vías biliares y pancreáticas, así como identificar metástasis hepáticas

TRATAMIENTO

En todo paciente con diagnóstico o sospecha diagnóstica de cáncer de páncreas, la cirugía es la única alternativa de tratamiento que ofrece ciertas garantías. El éxito depende fundamentalmente del grado evolutivo de la neoplasia, que se ha clasificado como sigue: estadio I, enfermedad limitada al órgano; estadio II, invasión local (duodeno, vena porta y vasos mesentéricos); estadio III, metástasis ganglionares; estadio IV, metástasis a distancia (carcinomatosis generalizada). El procedimiento de elección en los estadios I y II es la pancreatoduodenectomía cefálica (operación de Whipple), pero más recientemente se ha sugerido la conveniencia de realizar pancreatoduodenectomía total. En estadios avanzados sólo se puede ofrecer cirugía paliativa, y las técnicas más comunes consisten en colecistoyeyunostomía, coledocoyeyunostomía más gastroyeyunoanastomosis para evitar oclusión duodenal. Hay algunos informes que señalan la utilidad del implante de férulas de colédoco con diferentes técnicas o la derivación externa de la secreción biliar.

En todos los pacientes con cáncer no resecable debe considerarse la conveniencia de tratamientos alternativos, pues se ha demostrado que pueden tener mejor supervivencia si son sometidos a radioterapia o quimioterapia, ya sea sola o en combinaciones diversas; también se sugiere la administración de 6 000 rads durante 10 semanas en la radioterapia y las combinaciones de 5-fluorouracilo, mitomicina y cisplatino como fármacos más representativos de estas modalidades terapéuticas.

Es bien sabido el pésimo pronóstico de esta enfermedad, cuya supervivencia a cinco años es prácticamente nula y la cual depende básicamente de su progreso insidioso, con pocos síntomas o muy vagos, y la necesidad evidente de encontrar métodos de diagnóstico temprano más adecuados, así como tratamiento quirúrgico oportuno.

El único tratamiento que puede ofrecer ciertas garantías es el quirúrgico

LECTURAS RECOMENDADAS

Albertson DA. Pancreaticoduodenectomy with reconstruction by Roux-in-Y pancreatic yeyunostomy no operative mortality in a series of 25 cases. *South Med J* 1994;87(2): 197-201.

- Cámpo-Cámpo F. Cancer de páncreas. Rev Gastroenterol Mex 1997;62(3):202-211.
- Girelli CM, Reguzzoni G, Barzaghi F, Berrino F. Changes in diagnostic approach and factors affecting treatment and survival of pancreatic carcinoma in a retrospective series over twelve years. Tumori 1994;80(3):198-203.
- Kato H, Wakasugi H, Yokota M, et al. Effectiveness of chemotherapy for advanced adenocarcinoma of the páncreas modality therapy. Intern Med 1994;33(3):142-146.
- Marshaw AL, Fernández-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. N Engl J Med 1992; 326X7):455-465.
- Niederhuber IE, Brennan MF, Menck HR. The national cancer data base report on pancreatic cancer. Cancer 1995;76(9):1671-7.
- Speerti C, Bonadimani B, Pasquali C, Piccoli A. Ductal adenocarcinoma of the páncreas. Tumori 1993;79(5):325-330.
- Thompson SJ, Murayama KM, Edney JA, Rikkers LF. Pancreaticoduodenectomy for suspected but unproven malignancy. Am J Surg 1994;168(6):571-573.
- Villalobos JJ, Vargas FF, Villarreal HA, y col. Estudio prospectivo de 10 años de cáncer del aparato digestivo. Rev Gastroenterol Méx 1990;55(1):17-24.

130 ■ Cancer de hígado

*Miguel Ángel Rincón Avila
Efrén A. Ledezma Rocher*

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En un estudio de 6 558 necropsias realizado en México, se descubrió que el carcinoma primario de hígado representaba 0.56% de las necropsias, 1.98% de los tumores malignos y 2.52% de los carcinomas. En Estados Unidos constituye 0.14 a 0.72% de las necropsias y 1.2% de los tumores malignos.

CAUSAS

Una característica distintiva del carcinoma hepatocelular es su asociación frecuente a una enfermedad subyacente, trastorno metabólico o exposición a tóxicos (cuadro 130-1).

La ausencia completa de carcinoma hepatocelular en la cirrosis asociada a enfermedad de Wilson sugiere que, además de la cirrosis, hay otros factores que participan en el desarrollo del hepatoma en pacientes con cirrosis.

Cuadro 130-1. Trastornos y fármacos asociados a carcinoma hepatocelular

Enfermedades infecciosas	Enfermedad hepática primaria
Hepatitis crónica B	Enfermedades alcohólicas
Hepatitis crónica C	Cirrosis biliar primaria
Hepatitis crónica delta	Fármacos y toxinas
Clonorquiasis	Estrógenos
Esquistosomiasis	Andrógenos
Enfermedades metabólicas	Aflatoxinas
Tirosinemia	Thorotrast
Deficiencia de antitripsina alfa-1	Monómeros de vinililo
Hemocromatosis	Otros
Enfermedad de Niemann-Pick	
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo I	

Más de 90% de los tumores se relacionan con hepatopatía crónica. El riesgo de carcinoma hepatocelular en la cirrosis alcohólica varía de 3 a 5% y puede incrementarse después de la abstinencia de alcohol. Esto último es secundario a una vida más prolongada derivado de la abstinencia más que de un efecto directo en la formación del tumor. Se ha informado carcinoma hepatocelular en 60 a 80% de los pacientes con cirrosis macronodular y en 3 a 10% con el patrón micronodular.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El carcinoma hepatocelular constituye 80 a 90% de los tumores malignos, y el colangiocarcinoma equivale a 10 a 20 por ciento.

Características macroscópicas

Según el crecimiento del tumor, se clasifica en tres tipos: expansivo, infiltrativo y multifocal. En el tipo expansivo, el carcinoma hepatocelular posee una pseudocápsula que permite una clara distinción entre el tumor y el tejido próximo; con la progresión del carcinoma hepatocelular se pueden detectar nódulos satélites de tamaño pequeño. En el tipo infiltrativo, los límites del tumor son indefinidos. Los tumores multifocales se caracterizan por la presencia de múltiples nódulos neoplásicos de tamaño similar, lo que apoyaría su origen multicéntrico.

Características microscópicas

El carcinoma hepatocelular está constituido por células de características similares a los hepatocitos, pero con grados variables de anaplasia o pleomorfismo. Las células pueden contener bilis, grasa, glucógeno o cuerpos hialinos de Mallory.

Según la disposición de los hepatocitos tumorales y la presencia de estroma fibroso se señalan cuatro tipos: trabecular, acinar, esclerosante y fibrolamelar. Este último es poco común y se asienta sobre un hígado previamente sano.

El carcinoma hepatocelular está constituido por células de características similares a los hepatocitos, pero con grados variables de anaplasia o de pleomorfismo; pueden contener bilis, grasa, glucógeno o cuerpos hialinos de Mallory.

Según la disposición de los hepatocitos tumorales y la presencia de estroma fibroso se señalan cuatro tipos: trabecular, acinar, esclerosante y fibrolamelar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tumor aparece alrededor de los 60 años de edad y la mayor parte entre el quinto y el séptimo decenios de vida; hay predominio del sexo masculino, con una relación varón:mujer de 3:1.

Las manifestaciones clínicas se resumen en el cuadro 130-2. Si se toma en cuenta que el cáncer hepático se asocia a una cirrosis, muchos de los síntomas serán semejantes a los de los pacientes con cirrosis hepática. Alrededor de 33% de los pacientes presentan signos y síntomas de neoplasia, en otro 33 % hay deterioro inexplicable en un sujeto cirrótico conocido y el resto puede presentar manifestaciones que dificultan el diagnóstico.

Los datos de la exploración física son indistinguibles de los pacientes con cirrosis, aunque en ocasiones puede palparse el tumor o auscultarse un soplo en la superficie hepática. Las diversas manifestaciones sistémicas asociadas a carcinoma hepatocelular se señalan en el cuadro 130-3.

Cuadro 130-2. Manifestaciones clínicas relacionadas con carcinoma hepatocelular

Síndromes	Incidencia (%)
Signos y síntomas de neoplasia	25 a 50
Cirrosis con deterioro inexplicable	15 a 50
Hemoperitoneo	5 a 15
Fiebre de origen no determinado	3 a 10
Hallazgo incidental (necropsia, laparotomía)	5 a 15
Otros: Budd-Chiari, porfirias, policitemia, hipoglucemia, hipocalcemia	1 a 5

Cuadro 130-3. Manifestaciones sistémicas asociadas a carcinoma hepatocelular

<i>Manifestaciones</i>	<i>Incidencia (%)</i>	<i>Manifestaciones</i>	<i>Incidencia (%)</i>
Eritrocitosis	2 a 10	Disglobulinemia	?
Hipercalcemia	7	Osteoporosis	Rara
Hiper glucemia	5 a 27	Fosfatasa alcalina variante	16
Hipercolesterolemia	30	Síndrome carcinoide	Raro
Hiperlipidemia	Rara	Pubertad precoz	Rara
Porfiria cutánea tardía	Rara	Fetoproteína alfa	40 a 90
Disfibrinogenemia	Rara	HbsAg	5 a 80
Criofibrinogenemia	Rara		

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Los cambios bioquímicos pueden ser sólo los de la cirrosis. Es común la elevación de la bilirrubina, en 10 a 25% de los casos hay concentraciones mayores de 5 mg; la fosfatasa alcalina sérica es moderadamente alta. Las anormalidades en la radiografía de tórax consisten en elevación diafragmática y la presencia de una deformidad o distorsión de hemidiafragma derecho; la hipoglucemia y la hipercolesterolemia señalan la necesidad de búsqueda específica de carcinoma hepatocelular.

La mayor parte de los marcadores tumorales han mostrado poca sensibilidad, y sólo la fetoproteína alfa-1 (AFP) tiene utilidad. Dependiendo de la sensibilidad de los métodos, la AFP se ha destacado en cantidades anormales en el suero de 40 a 90% de los pacientes.

La sensibilidad de la ultrasonografía es superior a 90%. Puesto que el diagnóstico de cirrosis hepática implica un riesgo elevado de desarrollar carcinoma, se justifica efectuar ultrasonografía periódica (cada cuatro a seis meses). Si se detecta una lesión focal intrahepática se realiza punción de aspiración bajo control ecográfico; con la muestra celular se puede confirmar el diagnóstico en más de 70% de los casos.

Si la punción no establece el diagnóstico o si se quiere definir su extensión o vascularización, entonces se realiza tomografía axial computada, arteriografía, o ambos procedimientos. Si la ultrasonografía muestra lesión hipercógena deberá sospecharse hemangioma, y entonces se efectuará gammagrafía con eritrocitos marcados, tomografía o resonancia magnética nuclear.

En ocasiones, sin embargo, los cánceres hepáticos pequeños tienen un aspecto ecográfico indistinguible de los hemangiomas. Por tanto, ante la detección de una lesión focal siempre habrá de efectuarse punción de aspiración que confirmará el diagnóstico en un elevado porcentaje de casos. En situaciones avanzadas, la AFP alcanza concentraciones diagnósticas de 70%; si se mantiene en concentraciones normales, suele repetirse la punción y se confirmará la presencia de la lesión focal mediante otras técnicas (tomografía, arteriografía).

PRONOSTICO

El pronóstico depende del estadio evolutivo y de la reserva funcional hepática

El pronóstico de los pacientes depende del estadio evolutivo del cáncer y de la reserva funcional del hígado. La supervivencia media es inferior a los cuatro meses en estudios que incluyen todo tipo de pacientes.

Okuda ha propuesto una clasificación pronóstica basada en el tamaño del tumor, la presencia de ascitis y la concentración de bilirrubina y albúmina.

TRATAMIENTO

Quirúrgico

Se considera candidatos a resección quirúrgica o trasplante a los pacientes con carcinoma de tamaño pequeño, sin metástasis y sin evidencia de invasión vascular. En tumores

pequeños (detección temprana) hay supervivencia mayor de 50% a los cinco años; el porcentaje se reduce si existen síntomas atribuibles al tumor, o si hay deterioro de la función hepática.

Los resultados de trasplante ototópico de hígado en sujetos con tumores pequeños son similares a los informados en pacientes con cirrosis hepática, sin implantación tumoral.

Médico

La administración de citostático posee eficacia terapéutica reducida, tanto por vía intravenosa como por vía intraarterial selectiva. La radioterapia con nuevos equipos permite irradiación más selectiva del tumor con resultados alentadores.

Mediante embolización arterial se consigue la obstrucción arterial completa. El tratamiento percutáneo del cáncer es posible mediante inyección intratumoral de alcohol etílico con control ultrasonográfico continuo. Esta indicación se restringe a tumores menores de 3 a 4 cm. En 70% de los casos ocurre necrosis completa del tumor. La supervivencia de pacientes con tumores menores de 3 cm puede exceder 60% a los tres años.

El tratamiento percutáneo del cáncer se logra mediante inyección intratumoral de alcohol etílico, la cual se limita a tumores menores de 3 a 4 cm; la necrosis completa se consigue en 70% de los casos; la supervivencia por tumores menores de 3 cm puede exceder 60% a los tres años.

COLANGIOCARCINOMA

Constituye alrededor de 10% de las neoplasias hepáticas malignas, y afecta a los adultos entre el sexto y el séptimo decenios de vida. Su desarrollo se relaciona con la administración de Thorotrast, la infección por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*, así como con pacientes con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante.

El colangiocarcinoma se origina en el epitelio de los conductos biliares. Las manifestaciones clínicas del colangiocarcinoma son inespecíficas, con dolor en hipocondrio derecho; a la exploración física se observa hepatomegalia, y mediante exámenes de laboratorio se manifiesta un patrón colestásico de intensidad variable. Si la localización del tumor es hiliar (tumor de Kiatskin), la ictericia aparece en etapa temprana; al momento del diagnóstico, en 50% de los casos existen metástasis en pulmón, hueso y ganglios.

El ultrasonido muestra dilatación de la vía biliar; el diagnóstico se establece mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Además de obtenerse muestras para examen microscópico, mediante esta última técnica se puede avanzar con un catéter o prótesis a través de la tumoración para drenaje interior; cuando esto es imposible, puede colocarse drenaje biliar externo o interno por vía percutánea o mediante intervención quirúrgica.

LECTURAS RECOMENDADAS

- García D, Guzmán de la Garza F, Muñoz L. Cáncer hepático primario. Características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas. *Rev Gastroenterol Méx* 1994;1:17-21.
- Mercado MA, Medina H, Rossano A, y col. Enfermedad metastásica del hígado. Enfoque quirúrgico. *Rev Gastroenterol Méx* 1997;62(3):235-238.
- Mondragon SR, Ochoa Carrillo FJ, Ruiz JM, y col. Carcinoma hepatocelular. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Gastroenterol Méx* 1997;62(1):34-40.
- Ochoa-Carrillo FJ. Colangiocarcinoma. *Rev Gastroenterol Méx* 1997;62(3):194-201.
- Orozco H, Mercado MA. Cáncer primario de hígado. *Rev Gastroenterol Méx* 1997;62(3):227-234.
- Ozawa K, Takayasu T, Jumada K. Experience with 225 hepatic resections for hepatocellular carcinoma over a 4 year period. *Am J Surg* 1991;45:161-17.
- Pichlmayr R, Wamann A, Ringe B. Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology* 1994;20:335-340.

Sección X

Enfermedades broncopulmonares

Director de área:
Julián Espinosa Rey



131. HEMOPTISIS <i>Roberto M. Nava Kuri</i> <i>Julián Espinosa Rey</i>	141. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA <i>José F. González Martínez</i> <i>Julián Espinosa Rey</i> <i>Joaquín López Barcena</i>
132. NEUMOTORAX <i>José F. González Martínez</i> <i>Julián Espinosa Rey</i>	142. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA <i>I. Humberto Arcos Correa</i> <i>Julián Espinosa Rey</i> <i>Joaquín López Barcena</i>
133. DERRAME PLEURAL <i>Julián Espinosa Rey</i> <i>Ma. del Carmen Cedillo Pérez</i> <i>Joaquín López Barcena</i>	143. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA CRÓNICA <i>I. Humberto Arcos Correa</i> <i>Julián Espinosa Rey</i> <i>Joaquín López Barcena</i>
134. BRONQUIECTASIAS <i>Roberto M. Nava Kuri</i> <i>Julián Espinosa Rey</i>	144. ABSCESO PULMONAR <i>José Antonio García García</i> <i>Julián Espinosa Rey</i> <i>Joaquín López Barcena</i>
135. EMPIEMA <i>José Manuel San Román</i> <i>Buenfil</i>	145. TUBERCULOSIS PULMONAR <i>César Rivera Benítez</i> <i>Julián Espinosa Rey</i>
136. NÓDULO PULMONAR SOLITARIO <i>Antonio Cruz Estrada</i> <i>Julián Espinosa Rey</i> <i>Joaquín López Barcena</i>	146. ASMA BRONQUIAL <i>Julián Espinosa Rey</i> <i>Ma. Luisa Orduña Garrido</i> <i>Joaquín López Barcena</i>
137. NEUMONÍAS <i>Joaquín López Barcena</i> <i>Ruperto Martínez Mata</i>	147. CANCER DE PULMÓN <i>Ignacio León Paoletti</i> <i>Ricardo Jara Espino</i> <i>Julián Espinosa Rey</i>
138. BRONQUITIS AGUDA <i>Virginia Sánchez Hernández</i> <i>Norberto J. Flores Díaz</i>	
139. BRONQUITIS CRÓNICA <i>Virginia Sánchez Hernández</i> <i>Norberto J. Flores Díaz</i>	
140. ENFISEMA PULMONAR <i>Antonio Cruz Estrada</i> <i>Francisco Moreno Rodríguez</i> <i>Julián Espinosa Rey</i>	

131 ■ Hemoptisis

*Roberto M. Nava Kuri
Julián Espinosa Rey*

DEFINICIÓN

Consiste en la expulsión de sangre con la tos, la cual proviene de las vías respiratorias inferiores (por debajo de la laringe) o del parénquima pulmonar.

HISTORIA NATURAL Y FACTORES DE RIESGO

Aunque la hemoptisis es una alteración más o menos frecuente en la consulta de medicina interna, no se conoce con precisión su incidencia y es condicionada por más de una centena de causas, que provocan desde expulsión diaria o episódica de pequeñas cantidades de sangre durante meses o años, hasta hemoptisis masiva (> 500 ml en 24 h), lo cual pone en riesgo la vida. Hasta 90% de los episodios son autolimitados, y 5 a 10% requieren tratamiento urgente.

El comportamiento de un paciente con hemoptisis no es del todo predecible, y puede evolucionar con rapidez desde unos cuantos esputos hemoptoicos hasta hemorragia evidente, por lo que todo individuo con hemoptisis debe ser hospitalizado para estudio y elaboración del diagnóstico etiológico. La sangre proveniente de la vía respiratoria inferior se caracteriza por ser roja rutilante, espumosa y por lo común sin coágulos aparentes (con pH alcalino y macrófagos cargados de hemosiderina que se observan en la inspección microscópica), y es precedida o acompañada por un acceso de tos. Los factores que influyen en su desarrollo son lesión del epitelio bronquial y sus capilares por procesos inflamatorios o irritantes, daño directo al parénquima pulmonar o procesos que cursan con necrosis, e hipertensión de circuitos venosos.

Hasta 90% de los episodios son autolimitados; sin embargo, todo sujeto con hemoptisis requiere ser estudiado para estudio y elaboración del diagnóstico etiológico

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Hasta en 15% de los casos resulta imposible establecer el diagnóstico etiológico. Es probable que en México la tuberculosis broncopulmonar sea aún causa frecuente de hemoptisis, y en países desarrollados también lo sean el cáncer bronquial, la bronquitis y las bronquiectasias. En cuanto a la hemoptisis masiva, se consideran los siguientes motivos: tuberculosis (49%), bronquiectasias (22%), absceso pulmonar (12%) y carcinoma no metastásico (3%).

La tuberculosis broncopulmonar aún es causa frecuente de hemoptisis; otras causas son cáncer pulmonar, bronquiectasias y bronquitis

FISIOPATOLOGIA

La doble irrigación sanguínea del pulmón proveniente de los sistemas arteriales pulmonar (95%, de baja presión) y bronquial (5% de alta presión, por tanto de mayor riesgo e incidencia); la proximidad de las vías respiratorias con los vasos sanguíneos, y la diversidad de estados que afectan al sistema respiratorio pueden causar hemoptisis por diversos mecanismos. Tal vez esto ocurra a consecuencia de rotura directa de un vaso

Los mecanismos de hemoptisis son rotura de vaso, hiperemia de la mucosa, formación de redes vasculares friables, aumento de la presión venosa pulmonar, coagulopatías y uso de anticoagulantes

sanguíneo en cualquier nivel, pero en la mayor parte de casos procede del sistema vascular bronquial. Las enfermedades inflamatorias agudas se relacionan con grado variable de hiperemia de la mucosa, y el esputo puede teñirse con sangre después de accesos paroxísticos de tos. La inflamación crónica (bronquiectasias) y las neoplasias con frecuencia se relacionan con redes vasculares extensas y friables, a menudo con numerosas comunicaciones colaterales sistémicas. La hemorragia capilar vinculada con aumento de la presión venosa pulmonar puede ocasionar esputo asalmonado de edema pulmonar; también debe considerarse la exudación microvascular por lesión inmunitaria difusa, y la erosión de vasos centrales de gran calibre por causas pulmonares o extrapulmonares. Los traumatismos torácicos suelen ocasionar daño al parénquima pulmonar y hemoptisis, sin olvidar las complicaciones por algunos procedimientos invasivos de cateterismo o por biopsia.

Los mecanismos menos frecuentes son coagulopatías o uso de anticoagulantes, así como endometriosis que produce hemoptisis catamenial. La reserva fisiológica del paciente es un dato tan importante como la magnitud de la hemorragia, ya que si el enfermo tiene baja reserva pulmonar puede presentar complicaciones fatales con mayor facilidad; de ahí que algunos autores prefieran usar el término hemoptisis potencialmente fatal en vez de hemoptisis masiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hemoptisis siempre va precedida o acompañada de tos

La hemoptisis por lo general va precedida o acompañada de accesos de tos, que por su intensidad pueden ocasionar disnea, cianosis y náuseas. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad primaria dominan el cuadro de presentación en la mayoría de los pacientes. La hemorragia intensa se relaciona con secuelas importantes, ya que el llenado de los alveolos o las atelectasias ocasionadas por la sangre aspirada inducen hipoxemia debida a desequilibrio de la ventilación/perfusión (y la formación de cortos circuitos en casos de hemorragia grave). La obstrucción de las vías respiratorias proximales por un coágulo provoca hipoventilación alveolar; en casos de hemorragia masiva, la muerte se debe por lo común a asfixia.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La telerradiografía de tórax aún es fundamental, ya que permite evaluar las condiciones que aquejan al parénquima (cavitación, neumonías, neoplasias, bronquiolitis o bronquiectasias). En algunos casos no aporta datos y se informa como normal, lo que sugiere posible hemorragia en los grandes bronquios o en sitios muy pequeños dentro del parénquima, o bien sangrado que se origina arriba de la laringe.

La tomografía computada de tórax y la fibroendoscopia son los estudios de mayor utilidad diagnóstica

La tomografía axial computada de tórax (de preferencia de alta resolución) y la fibrobroncoscopia tienen utilidad similar para localizar lesiones pequeñas. La tomografía tiene capacidad de visualización aun más allá del radio de acción del fibroscopio, aunque sin la ventaja que supone la visualización directa de la vía respiratoria que permitirá completar otros estudios, como biopsia de lesiones, cepillado bronquial, aspirado de secreciones y cultivos, etcétera.

La broncografía mediante inyección de material de contraste en el árbol bronquial tiene indicaciones cada vez menores (¿preoperatorias?), ya que la tomografía computada de alta resolución la ha desplazado. La función de la resonancia magnética aún no está del todo definida y por el momento resulta de utilidad especialmente en lesiones vasculares.

La arteriografía bronquial o la pulmonar es útil en circunstancias específicas, como crisis recurrentes, o bien en casos crónicos o potencialmente fatales, e incluso con fines terapéuticos. Con menor frecuencia se utilizan gammagramas con radionúclidos o eritrocitos marcados para localizar hemorragias ocultas.

Para integrar el diagnóstico son suficientes el estudio clínico cuidadoso, la radiografía de tórax y la broncoscopia

En la mayoría de los enfermos son suficientes el estudio clínico cuidadoso, la radiografía de tórax y la broncoscopia para integrar el diagnóstico definitivo. Otros estudios complementarios comunes son los de cada patología específica, y se consideran como generales la biometría hemática, los tiempos de coagulación, la gasometría

arterial y el examen de esputo, tanto para identificar como para cultivar agentes infecciosos para escrutinio citológico de cáncer.

DIAGNOSTICO

La evaluación clínica debe iniciarse con una historia detallada, depurando en lo posible lo que el paciente exagera u omite en su estado de ansiedad. El siguiente paso consiste en comprobar que la fuente hemorrágica esté por debajo de la laringe mediante el estudio semilógico adecuado y la visualización directa, por el mismo médico, del tipo y las características de la expectoración. Son datos importantes la edad del enfermo, el modo de instalación, la duración y cantidad de sangrado, el tipo de tos y presencia de pus, dolor o fiebre; también los antecedentes de tabaquismo, enfermedad broncopulmonar o cardíaca, estudios invasivos recientes y uso de medicamentos, así como análisis y diagnósticos relacionados con el evento presente o que manifiesten enfermedades sistémicas con repercusión broncopulmonar. El examen físico integral es de capital importancia para el médico internista.

Diagnostico diferencial

Se hace con respecto de sangrado no proveniente de vías respiratorias inferiores (epistaxis, gingivorragia, lesiones sangrantes de orofaringe y, desde luego, hematemesis).

TRATAMIENTO

Medidas preventivas

Aunque la hemoptisis no es del todo previsible, los pacientes que tienen factores de riesgo de desarrollar la enfermedad deben atenerse a las medidas de sostén crónicas para cada una de las causas del síntoma, así como a su tratamiento etiológico.

Medidas generales

Pueden ser útiles el reposo, tranquilizar al paciente y los ansiolíticos; asimismo, la posición de Trendelenburg en decúbito lateral sobre el pulmón afectado, los sedantes para la tos, la aspiración por razón necesaria para limpiar las vías respiratorias y la oxigenación por catéter nasal, si se requiere; también mantener una vía venosa permeable y preparar la posible intervención quirúrgica; el uso de antibióticos profilácticos es motivo de controversia. Además, siempre será importante cuantificar el volumen de la hemoptisis.

Medidas específicas

Una vez que se estabiliza al enfermo se realizan los procedimientos diagnósticos encaminados a precisar el sitio de la hemorragia y se procede al tratamiento específico de las causas. Si hay hemorragia masiva se establece intubación endotraqueal de urgencia para soporte ventilatorio y permeabilidad de la vía respiratoria. Son técnicas útiles la embolización selectiva, la fotocoagulación con láser y el taponamiento endobronquial del sitio de hemorragia con catéter de balón o mediante empaquetamiento de material a través de broncoscopio rígido. Siempre debe individualizarse la decisión de intervenir quirúrgicamente al paciente para resección parcial o total del pulmón afectado de acuerdo con el estado funcional residual y el pronóstico de calidad de vida. La cirugía laparoscópica de invasión mínima para resección de lesiones localizadas está en vías de desarrollo.

En caso de hemorragia masiva se establece intubación endotraqueal de urgencia para soporte ventilatorio y permeabilidad de la vía respiratoria

Complicaciones y secuelas

En la mayor parte de las ocasiones, el enfermo con hemoptisis se recupera de manera espontánea. El curso y el pronóstico de cada caso dependen de la enfermedad subyacente. La hemoptisis tiene curso fatal en menos de 1.5% de los pacientes.

REHABILITACIÓN

La mortalidad global de la hemoptisis potencialmente fatal se aproxima a 10% en sujetos tratados mediante cirugía, a 30% en pacientes operables que se atienden en forma médica y a 50% en enfermos inoperables que son atendidos de manera conservadora. Es fundamental la valoración del estado funcional del paciente, pues si es residual estará contraindicada toda intervención quirúrgica. El pronóstico y la evolución ulteriores dependen de la enfermedad subyacente.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Barnhart S. Hemoptysis. *En*: Dugdale L, Eisenberg T (ed). Medical Diagnostics. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:158.
- Cahill BC, Ingbar DH. Massive hemoptysis. *Clin Chest Med* 1994; 15(1): 147.
- Colice GL. Hemoptysis. Three questions that can direct management. *Postgrad Med* 1996;100(11):227.
- Fishman AP. Tratado de Neumología, vol 1. 1a. ed. México-España: McGraw-Hill/Doyma, 1983:70.
- Roig C, Llórente F, Ortega M, Orriols M, Segarra M. Normativa sobre el Manejo de la Hemoptisis Amenazante. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 1998 (Publicaciones SEPAR 15).
- Set PA. Hemoptysis: comparative study of the role of CT and fibroptic bronchoscopy. *Radiology* 1993; 189(3): 677.

132 ■ Neumotorax

José F. González Martínez
Julián Espinosa Rey

DEFINICIÓN

La presencia de solución de continuidad en la pleura parietal o visceral expone este espacio a la presión atmosférica (presión positiva); de esta manera el aire penetra al espacio pleural y se acumula en él, lo que provoca colapso del parénquima pulmonar en grados variables

El neumotorax es la presencia de aire en la cavidad pleural. La presión negativa Intrapleural es una necesidad fisiológica fundamental para mantener insuflado el pulmón. La presencia de una solución de continuidad en la pleura parietal o visceral expone este espacio a la presión atmosférica (presión positiva); de esta manera el aire penetra al espacio pleural y se acumula en él, lo que provoca colapso del parénquima pulmonar en grados variables.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El neumotorax espontáneo es más frecuente en varones jóvenes. En pacientes de mayor edad es secundario a enfermedad pulmonar subyacente. La incidencia de neumotorax yatrógeno es muy variable en cada institución.

CLASIFICACIÓN

Desde el punto de vista etiológico, el neumotorax se clasifica en *espontáneo*, que se subdivide en primario por causa no determinada; secundario por alteraciones en el

parénquima pulmonar, y neonatal por roturas de bulas congénitas; *traumático*, ocasionado por heridas penetrantes de tórax y abdomen o por contusión torácica, con fractura costal o sin ella, y *yatrógeno*, debido a procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

El *neumotorax espontáneo o primario* es más frecuente en varones jóvenes de 20 a 40 años de edad, longilíneos, sin enfermedad previa. Estos sujetos tienen gran tendencia al neumotorax recurrente. La relación varón: mujer es alrededor de 5:1, aunque esta proporción se equilibra conforme aumenta el tabaquismo en las mujeres. La causa principal es rotura en el interior del espacio pleural de una o más "ampollas" pulmonares o bulas subpleurales; estos sacos periféricos dilatados aparecen en pulmones normales desde el punto de vista clínico y radiológico.

Alrededor de 10% de los neumotorax aparecen en forma bilateral alternante o recidivante, situación grave que requiere atención inmediata; suelen localizarse en el vértice del pulmón, tal vez por la mayor presión pleural negativa alrededor de este sitio. Se ha demostrado que el tabaquismo incrementa el riesgo de sufrir un primer episodio de neumotorax, y que al interrumpirse este hábito disminuye la frecuencia de las recidivas.

El neumotorax secundario ocurre en sujetos cuyos pulmones no están sanos, y hay factores que favorecen el atrapamiento de aire y condicionan sobredistensión, como cavidades, bulas, quistes, ampollas o alteraciones de las vías respiratorias. Las causas más frecuentes son: *a)* infecciosas (*Staphylococcus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* y estreptococos del grupo A; recientemente se informó su vinculación con *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA); *b)* degenerativas; *c)* inmunitarias, y *d)* por otras circunstancias (fibrosis, enfisema, asma, infarto pulmonar, enfermedades intersticiales, alveolitis fibrosante, neoplasias, radiaciones, esteroides, síndrome de Marfan y enfermedades del tejido conjuntivo).

El neumotorax catamenial es un trastorno raro que se caracteriza por la aparición de neumotorax espontáneo durante el periodo menstrual. Es más frecuente del lado derecho y aún se desconoce la patogenia; puede relacionarse con endometriosis intratorácica y alteraciones anatómicas del diafragma, con paso de aire desde el aparato genital femenino al peritoneo y de ahí al tórax vinculado con contracción uterina durante la menstruación o el coito. El tratamiento hormonal con supresión de la ovulación casi siempre es satisfactorio.

Otros factores predisponentes de neumotorax son asistencia ventilatoria mecánica, uso de presión positiva al final de la espiración, presión positiva continua de vías respiratorias y administración de esteroides. El cuadro clínico es menos evidente en casos de neumotorax en los que por alguna razón se emplean corticosteroides.

Alrededor de 10% de los neumotorax aparecen en forma bilateral alternante o recidivante, situación grave que requiere atención inmediata

El neumotórax catamenial es un trastorno raro caracterizado por la aparición de neumotorax espontáneo durante el periodo menstrual, el cual puede relacionarse con endometriosis intratorácica y alteraciones anatómicas del diafragma

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNOSTICO

El trastorno más común en pacientes con neumotorax es el dolor torácico de aparición súbita y punzante, el cual aumenta con los movimientos respiratorios; por lo general es de localización anterior y en ocasiones con irradiación a cuello, hombro, cara posterior del tórax o abdomen. La irradiación hacia la región esternal sugiere neumomediastino. Después del dolor se presentan disnea y cianosis, cuya intensidad se relaciona con el grado de colapso y el estado de salud del pulmón colapsado.

La exploración física muestra taquipnea; expansión asimétrica del tórax en el lado afectado (por retracción hacia afuera de la pared torácica a medida que el pulmón se colapsa); desviación del mediastino, la tráquea y el latido de la punta del corazón hacia el lado opuesto del neumotorax; aumento de la resonancia a la percusión, y disminución de los ruidos respiratorios en el lado afectado.

El trastorno más común en pacientes con neumotórax es el dolor torácico de aparición súbita y punzante que aumenta con los movimientos respiratorios; por lo general es de localización anterior y en ocasiones con irradiación hacia cuello, hombro, cara posterior del tórax o abdomen

La exploración física muestra taquipnea, expansión asimétrica del tórax en el lado afectado (por retracción hacia afuera de la pared torácica a medida que el pulmón se colapsa), desviación del mediastino, la tráquea y el latido de la punta del corazón hacia el lado opuesto del neumotorax; aumento de la resonancia a la percusión, y disminución de los ruidos respiratorios en el lado afectado

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La radiografía de tórax muestra visibilidad del borde de la pleura visceral y debe realizarse con el paciente en posición erecta, pues el movimiento del aire en posición supina es ascendente y la aproximación lateral de las pleuras visceral y parietal puede oscurecer su presencia.

TRATAMIENTO

Depende de la extensión del neumotorax; cuando es pequeño sólo requiere vigilancia cuidadosa, pero un neumotorax extenso debe aspirarse o tratarse con toracotomía cerrada y sonda de drenaje.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Baumann MH. Treatment of spontaneous pneumothorax. *Chest* 1997; 112:789-804.
- Klein JS. Interventional radiology of the chest: image-guided percutaneous drainage of pleural effusions, lung abscess and pneumothorax. *Am J Roentgenol* 1995; 164:581-88.
- Light RW. Pleural sclerosis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Lung* 1997; 175:213-23.
- Plewa MC. Delayed tension pneumothorax complicating central venous catheterization and positive pressure ventilation. *Am J Emerg Med* 1995; 13:532.
- Sadikot RT. Spontaneous pneumothorax in a patient with an azygos lobe. *Thorax* 1997; 52:579-5X0.
- Vermeulen EGJ. Ventral tension pneumothorax. *J Trauma* 1997; 43:975-76.
- Weg JG. The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:341-346.

133 ■ Derrame pleural

Julián Espinosa Rey
Ma. del Carmen Cedillo Pérez
Joaquín López Barcena

DEFINICIÓN

El derrame pleural consiste en la presencia de líquido en la cavidad pleural por arriba de su volumen normal.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos se informa de más de un millón de derrames pleurales al año, de los cuales 25% son de etiología maligna.

FISIOPATOGENIA

La cantidad normal de líquido pleural es de unos cuantos mililitros, que en condiciones normales se mantienen constantes a pesar de un intercambio continuo (5 a 10 L diarios) entre los vasos de la pleura parietal, el espacio interpleural y los vasos de la pleura visceral. Este intercambio es regulado por la presión hidrostática, la presión coloidosmótica de cada compartimento, la presión negativa intrapleural, la capacidad de drenaje de los capilares linfáticos y la permeabilidad vascular.

Cualquier proceso que altere la dinámica de este intercambio puede ocasionar acumulación de líquido en el espacio interpleural por alguno de los siguientes mecanismos: *a)* aumento de la presión hidrostática; *b)* elevación de la presión coloidosmótica; *c)* mayor permeabilidad vascular; *d)* incremento de la presión negativa intrapleural; *e)* obstrucción del flujo linfático, y *f)* paso de líquido de otras cavidades a través de vasos linfáticos o por defectos anatómicos. En la formación de un derrame con frecuencia interviene más de un mecanismo (cuadro 133-1).

Cuadro 133-1. Mecanismos de derrame pleural

Aumento de la presión hidrostática	Obstrucción del flujo linfático
Disminución de la presión oncótica	Paso de líquido de otras cavidades a través de los linfáticos o por defectos anatómicos
Elevación de la permeabilidad vascular	
Incremento de la presión negativa intrapleurales	

CLASIFICACIÓN

Para facilitar el estudio de los derrames pleurales, éstos se han dividido en dos grandes grupos; a saber: trasudados y exudados.

Trasudados

Son producidos de manera primordial por aumento de la presión hidrostática o disminución de la presión coloidosmótica; en estos casos, al inicio la pleura no está afectada y las causas más frecuentes son padecimientos sistémicos (cuadro 133-2). Por lo general ocurren del lado derecho, por lo que un derrame único izquierdo obliga a descartar otra etiología.

Los trasudados son producidos por aumento de la presión hidrostática o disminución de la presión coloidosmótica

Exudados

Resultan de afección de la superficie pleural por diversas causas. En esto intervienen dos mecanismos principales: aumento de la permeabilidad vascular, que permite el paso de proteínas al espacio interpleural (casi siempre por procesos inflamatorios, ya sea infecciosos, neoplásicos o traumáticos), y obstrucción linfática, neoplásica y rara vez congénita. En la actualidad se calcula que 2% de los pacientes con SIDA tienen derrame pleural que se origina tanto por infecciones como por neoplasias; las más frecuentes son bacterianas, tuberculosas, por *P. carinii*, sarcoma de Kaposi y linfoma de Hodgkin. La presencia de exudado obliga a realizar un estudio completo para identificar la causa (cuadro 133-3).

Alrededor de 2% de los pacientes con VIH padecen derrame pleural como consecuencia de infecciones y neoplasias

Los criterios actuales para considerar un exudado son los siguientes:

- Proteínas en líquido pleural > 3 g/100 ml y densidad > 1.016 .
- Relación de proteínas en líquido pleural/suero > 0.5 y de deshidrogenasa láctica en líquido pleural > 200 UI.
- Relación de los niveles de deshidrogenasa láctica en líquido pleural/suero > 0.6 .
- Deshidrogenasa láctica en líquido pleural mayor de 2/3 del límite superior normal sérico.

La presencia de un solo criterio obliga a realizar estudio completo del derrame. Los errores diagnósticos con estos criterios se presentan en 10% de los casos. Las causas mixtas se observan con relativa frecuencia (cuadro 133-4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas por lo general se relacionan con la magnitud del derrame y la inflamación pleural. El dolor sugiere inflamación de la pleura parietal y orienta a la posibilidad de

Cuadro 133-2. Principales causas de trasudados

Insuficiencia cardíaca	Desnutrición	Mixedema
Cirrosis hepática	Insuficiencia renal	Otros
Síndrome nefrótico		

Cuadro 133-3. Principales causas de exudados

1. NEOPLASIAS	5. ENFERMEDADES DIGESTIVAS
a. Pleurales (mesotelioma)	a. Pankreatitis
b. Metastásicas	b. Abscesos subfrénicos
2. INFECCIONES	c. Absceso hepático
a. Vírales	d. Perforación esofágica
b. Bacterianas	e. Hernia diafragmática
c. Tuberculosas	6. FÁRMACOS
d. Micóticas	a. Nitrofurantoína
e. Parasitarias	b. Metisergida
3. ENFERMEDADES TROMBOEMBOLICAS	c. Bromocriptina
a. Infarto pulmonar	d. Metotrexato
b. Tromboembolia pulmonar	e. Otros
4. ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO	7. QUILOTORAX
a. Lupus eritematoso	8. HEMOTORAX
b. Artritis reumatoidea	9. OTRAS
c. Otras	a. Síndrome de Meigs
	b. Radiaciones
	c. Traumatismos
	d. Quemaduras
	e. Otras

exudado; a menudo es pungente y se localiza en el sitio de mayor afección pleural, pero suele irradiarse al hombro cuando hay afección diafragmática; se exacerba con la inspiración profunda, los movimientos y la tos (por lo común seca). La disnea se vincula con el volumen del derrame, aunque el dolor puede alterar esta relación. Un dato característico es disnea de decúbito contralateral (trepopnea), por lo que el paciente suele reposar del lado del derrame. Cuando son mayores de un litro comprometen la ventilación de manera importante.

En la exploración el paciente adopta el decúbito lateral (a menos que haya derrame bilateral). Se observan taquipnea y disminución de los movimientos respiratorios del lado afectado, así como disminución o ausencia de vibraciones vocales, transmisión de la voz y ruido respiratorio; sin embargo, en las partes superiores del derrame suele encontrarse egofonía, soplo pleurítico o ambos. También puede escucharse frote pleural. En la percusión se advierte matidez, y el signo de la moneda de Pitres puede ser de gran utilidad para el diagnóstico clínico si se realiza en forma correcta.

[El síndrome¹ de derrame pleural incluye taquipnea, disminución de los movimientos respiratorios, disminución o ausencia de vibraciones vocales, transmisión de la voz y del ruido respiratorio, además de matidez a la percusión]

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Diagnóstico por imagen

En la radiografía de tórax pueden pasar inadvertidos hasta 250 ml de líquido; la posición horizontal, y más aún la de Trendelenburg, pueden revelar cantidades menores a 100 mlilitros

La radiografía simple de tórax permite evaluar la presencia de líquido, su volumen y distribución; sin embargo, pueden pasar inadvertidos hasta de 250 ml de líquido, aunque algunos datos, como elevación de la cúpula diafragmática, separación de la cámara gástrica y engrosamiento de la pleura o las cisuras sugieren su existencia. La posición horizontal, y más aún la de Trendelenburg, pueden revelar cantidades menores de 100 mlilitros.

Cuadro 133-4. Criterios para diagnóstico de exudado

Proteínas en líquido pleural:
Mayores de 3 g/100 ml
Densidad > 1.016
Relación de proteínas en líquido pleural/suero > 0.5
Relación de deshidrogenasa láctica en líquido pleural/suero > 0.6
Aspecto turbio, opaco u oscuro

Un derrame mayor de 250 ml borra el seno costodiafrágico posterior (lo que se observa mejor en la placa lateral); si el volumen aumenta, se borra el seno lateral (visto en la placa posteroanterior) y forma una línea de concavidad superior que se denomina "signo del menisco". Un derrame mayor de 1 000 ml puede desplazar el mediastino al lado opuesto.

Cuando el derrame es enquistado, suele presentarse una situación típica que no se modifica con cambios de posición. El sitio más frecuente es entre las cisuras y se observa como opacidad intrapulmonar suspendida que puede simular neoplasias o neumonías. Una situación atípica sugiere enfermedad granulomatosa (tuberculosis).

El ultrasonido es útil para el diagnóstico diferencial de derrame y engrosamiento pleural, derrame enquistado y opacidad sólida, patología supradiafrágica o subdiafrágica, y como guía para la toracocentesis.

La tomografía axial computada permite diagnosticar derrames hasta de 5 a 10 ml, determinar su distribución y efecto sobre otros tejidos, y es útil para el diagnóstico diferencial de derrame y empiema, así como de engrosamiento pleural y tumor pleural.

Estudio del líquido pleural

La extracción de líquido pleural por punción (toracocentesis) tiene dos objetivos principales: diagnóstico y terapéutica. La cantidad de información que pueda brindar este análisis es muy amplia; sin embargo, en este apartado se analizarán sólo los aspectos más importantes para el diagnóstico.

En cuanto a las características macroscópicas, el líquido pleural claro, poco viscoso e inodoro por lo general corresponde a trasudado. El aspecto blanco o lactescente indica quilotórax, derrame quiliforme o piotórax; este último se distingue del anterior porque al centrifugarse el líquido, el sobrenadante es claro. El líquido sanguinolento y viscoso sugiere mesotelioma. El color café rojizo indica sangrado antiguo, y el rojo, sangrado reciente. Para excluir la posibilidad de contaminación de sangre por la punción debe hacerse tinción de Gram del sedimento; si en el líquido ya había sangre, los macrófagos contienen cuerpos de inclusión de hemoglobina que les dan un color rosado, lo que no sucede con el sangrado reciente. El aspecto achocolatado orienta a la posibilidad de absceso hepático abierto a cavidad pleural. El olor fecaloide sugiere infección por anaerobios.

Cifras de eritrocitos mayores de 10 000/mm³ sugieren traumatismo, malignidad o tromboembolia pulmonar (cuadro 133-5).

Las células mesoteliales son muy raras en derrames tuberculosos, por lo que grandes cantidades de ellas prácticamente excluyen el diagnóstico. Su presencia suele simular células malignas, por lo que se requiere la adecuada interpretación de un patólogo experimentado. El examen citológico tiene un índice de discriminación de 50%, pero puede incrementarse con una segunda muestra o mediante el análisis del último líquido extraído.

Cuadro 133-5. Diagnóstico citoquímico del derrame pleural

	<i>Infección</i>	<i>Tuberculosis</i>	<i>Neoplasia</i>	<i>TEP</i>
Eritrocitos			↑	↑
Leucocitos polimorfonucleares	↑	↑	↑	
Linfocitos		↑		
Eosinófilos	↑		↑	↑
Células plasmáticas		↑		
Células mesoteliales	↑	↓	↑	↑
Deshidrogenasa láctica			↑	↑
Proteínas	↑	↑		
Glucosa	↓	↓	↓	
pH		↓	↓	

TEP: tromboembolia pulmonar.

En tuberculosis y procesos malignos se observa incremento de linfocitos. El aumento de polimorfonucleares sugiere proceso inflamatorio agudo por infección, pancreatitis o tromboembolia pulmonar; su presencia en pacientes con insuficiencia cardíaca obliga a descartar la última posibilidad.

En la tuberculosis y los procesos malignos se observa incremento de linfocitos. El aumento de polimorfonucleares sugiere proceso inflamatorio agudo por infección, pancreatitis o tromboembolia pulmonar; su presencia en pacientes con insuficiencia cardíaca obliga a descartar la última posibilidad. Cifras de eosinófilos superiores a 10% con líquido sanguinolento, neumotorax o ambos suelen deberse a traumatismo; en ausencia de esto debe sospecharse pleuritis o neumonía viral. Los basófilos son raros en líquido pleural, y se han descrito en neoplasias hematológicas. Las células plasmáticas son características de mieloma múltiple, pero también pueden aparecer en tuberculosis, infarto pulmonar y otras neoplasias.

El aumento de deshidrogenasa láctica sin incremento de proteínas sugiere proceso maligno, en tanto que un incremento de proteínas sin elevación de deshidrogenasa láctica sugiere tuberculosis u otra infección. La isoenzima-2 de la deshidrogenasa láctica parece tener mayor sensibilidad para el diagnóstico de malignidad.

La glucosa disminuye en la artritis reumatoidea, neoplasias, tuberculosis y derrames infectados. El incremento en los valores de amilasa sugiere pancreatitis, rotura de esófago y algunas neoplasias. En neumonías, artritis reumatoidea, tuberculosis y neoplasias se observa $\text{pH} < 7.20$. El ácido hialurónico es característico de mesotelioma. En el derrame quiloso aumentan los triglicéridos, pero no el colesterol; en el quiliforme se incrementa el colesterol, pero no los triglicéridos.

En el líquido pleural pueden medirse diversas enzimas; de ellas, la adenosindeaminasa y la lisozima o muramidasa han mostrado especificidad y sensibilidad hasta de 100% para tuberculosis.

Los marcadores tumorales, como antígeno carcinoembrionario, orosomucoide, microglobulina beta-2 y alfa-fetoproteína han mostrado hasta ahora valor limitado para el diagnóstico de malignidad. El número y estructura de algunos cromosomas suele alterarse en derrames malignos, pero aún no se determina su valor diagnóstico.

Hay otros indicadores que suelen ayudar al diagnóstico de enfermedades del tejido conjuntivo, como células de lupus eritematoso, factor reumatoideo, complejos antígeno-anticuerpo y fracciones del complemento.

Bacteriología

Siempre deberá realizarse tinción de Gram en busca de bacterias, y complementar dicho estudio con cultivo de aerobios, anaerobios, micobacterias y hongos. En caso de tuberculosis, el cultivo suele ser positivo en 25% de los casos.

Otros métodos de diagnóstico

La pleuroscopia permite la visualización directa de la pleura y la toma de biopsia en sitios específicos. Está indicada cuando no se ha logrado establecer el diagnóstico con los métodos anteriores.

La biopsia pleural está indicada cuando se sospecha malignidad (positividad de 50%) o enfermedad granulomatosa, como tuberculosis (positividad de 80, y hasta de 95% si se relaciona con cultivo).

TRATAMIENTO

La toracocentesis está indicada cuando hay compromiso de la ventilación y se recomienda drenaje máximo de dos litros.

El tratamiento específico depende de la causa del derrame. La toracocentesis está indicada cuando hay compromiso de la ventilación. Se recomienda drenaje máximo de 2 L o menor si durante el procedimiento el enfermo presenta tos o lipotimia. Si este procedimiento es realizado por manos expertas las complicaciones suelen ser raras; las más comunes son neumotorax, empiema, fístula broncopleural, celulitis y edema agudo pulmonar no cardiogénico por descompresión brusca. Si se requieren más de dos punciones, deberá considerarse la instalación de sonda de pleurotomía, como en los derrames recidivantes de origen neoplásico o infectados.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Belani CP, Pajean TS, Bennet CL. Treating malignant effusions cost consciously. *Chest* 1998;113(supl 1):78S-85S.
- Beck JM. Pleural diseases in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Clin Chest Med* 1998;19:341-9.
- Cano F, Núñez PRC, Cardoso RJ. *Patología de la Pleura*. México: McGraw-Hill Interamericana, 1995.
- Felz MW, Neely J. Beware the left-sided effusion. *Am Fam Pract* 1997;45:519-22.
- Hahn MH, Hahn PY, Gadallah SF, Crockett R. Hepatic hydrothorax: possible etiology of recurring pleural effusion. *Am Fam Physician* 1997;52:523-7.
- Leff A, Hopewell PC, Costello J. Pleural effusion from malignancy. *Ann Intern Med* 1978;88:532-7.
- Light RW, Hamm H. Pleural diseases and acquired immune deficiency syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10:2638-43.
- Patz EF. Malignant pleural effusion: recent advances and ambulatory sclerotherapy. *Chest* 1998;113(supl 1):74S-77S.

134 ■ Bronquiectasias

Roberto M. Nava Kuri
Julián Espinosa Rey

DEFINICIÓN

Las bronquiectasias son dilataciones anormales y permanentes de los bronquios superiores, segmentarios o subsegmentarios; pueden ser localizadas o difusas, y por lo general se acompañan de infección. La mayor parte de las veces son adquiridas y se vinculan con otras enfermedades respiratorias (ya sean congénitas o adquiridas).

CAUSAS, ENFERMEDADES RELACIONADAS Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia de bronquiectasias se ha reducido de manera notable con el uso de antibióticos y vacunas. Más que entidades patológicas son trastornos que acompañan a una serie de enfermedades broncopulmonares que provocan inflamación y cicatrización intermitente, con fibrosis recurrente o crónica. Las bronquiectasias localizadas pueden ocurrir por infecciones necrosantes o por obstrucción de la vía respiratoria (a causa de cuerpo extraño, tumor, estenosis o compresión externa); el origen de las generalizadas puede ser pulmonar (asma, infección necrosante multifocal, aspiración gástrica recurrente, inhalación de gas corrosivo) o sistémico (fibrosis quística, discinesia ciliar o inmunodeficiencia humoral). Otras causas también importantes son los defectos anatómicos congénitos (broncomalacia, quistes bronquiales, fistula traqueoesofágica, etc.), y otras menos comunes son el síndrome de Young, el síndrome de uñas amarillas y los trasplantes de corazón o pulmón (cuadro 134-1).

La sinusitis se puede vincular con bronquiectasias, sobre todo en síndromes congénitos predisponentes, como fibrosis quística, síndrome de Young y síndrome de Cartagener, así como en algunas deficiencias de inmunoglobulinas.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Su frecuencia descendió de manera sensible en los últimos 50 años: en Massachusetts se redujo de 45/10 000 a 9/10 000 ingresos en 1984. En México, su vinculación más frecuente es con tuberculosis pulmonar y bronquitis crónica.

Cuadro 134-1. Principales causas de bronquiectasia

LOCALIZADAS	
Infecciones necrosantes	
Obstrucción de vía respiratoria por cuerpo extraño, tumor, estenosis o compresión externa	
GENERALIZADAS	
Origen pulmonar	Sistémicas
Asma	Fibrosis quística
Infección necrosante multifocal	Discinesia ciliar
Aspiración gástrica	Inmunodeficiencia humoral
Inhalación de gas	

Las bronquiectasias aparecen por debilidad de la pared bronquial o por aumento de la tracción externa

FISIOPATOLOGIA

Los bronquios están rodeados por tejido conjuntivo que los separa de la trama broncovascular, y su diámetro depende del balance de fuerzas que operan sobre la pared bronquial. Las fuerzas intramurales del músculo liso y la tensión del tejido conjuntivo tienden a reducir la vía respiratoria, en tanto que las fuerzas extramurales, en especial la presión pleural, actúan como dilatadoras. Las bronquiectasias aparecen por debilidad de la pared bronquial o por aumento de la tracción externa. La debilidad de la pared puede deberse a proceso inflamatorio extenso que induce destrucción de cartílago y otros componentes de la pared bronquial, o bien por edema o ulceración de la mucosa bronquial, en tanto que la tracción aumentada puede originarse por tejido cicatrizal, en ocasiones abundante, que altera la anatomía normal entre la vía respiratoria y el parénquima vecino. Se considera menos factible la existencia de bronquiectasias congenitas que la presencia de factores congénitos que favorecen su aparición. Según su apariencia, las bronquiectasias se clasifican en cilíndricas, varicosas y saculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas característicos son tos con abundante esputo purulento, hemoptisis, fiebre y estertores subcrepitantes

Uno de los signos característicos es la tos recurrente con producción abundante de esputo purulento (hasta 600 ml/día). La hemoptisis aparece en 50 a 70% de los casos; por lo general es escasa y se debe a sangrado de la mucosa respiratoria friable e inflamada, aunque puede ser masiva si el sangrado proviene de las arterias bronquiales hipertrofiadas. También pueden ocurrir bronquiectasias "secas" con escasa producción de esputo. La disnea puede indicar afección generalizada, o bien resultar de enfermedad pulmonar obstructiva crónica concomitante. Cuando se exacerban las infecciones agregadas aumenta la cantidad de expectoración y se vuelve más purulenta; los pacientes pueden cursar con fiebre y es posible que la bronquiectasia evolucione a zonas de infiltrado parenquimatoso o bien a neumonía. Los episodios múltiples y recurrentes se relacionan con anorexia y la consiguiente pérdida de peso.

La auscultación del tórax muestra estertores subcrepitantes de medianas o grandes bulas, que inician pronto en la inspiración y continúan hasta su parte media; también se pueden advertir estertores roncales difusos, así como fase espiratoria prolongada

La auscultación del tórax muestra estertores subcrepitantes de medianas o grandes bulas, que inician pronto en la inspiración y continúan hasta su parte media. También se pueden advertir estertores roncales difusos, así como fase espiratoria prolongada. En ocasiones los ruidos respiratorios se perciben opacados cuando hay afección extensa de los lóbulos. En pacientes complicados con enfisema o en fases más avanzadas se puede encontrar reducción de la amplexión y la amplexación, que puede llevar incluso a hiperexpansión con síndrome de rarefacción. Hasta en 7% de los casos es posible encontrar cianosis y dedos en palillo de tambor; si la enfermedad evoluciona a sus etapas finales, quizá se desarrolle cor pulmonale crónico, con sus datos característicos.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Como la definición de las bronquiectasias es anatómica, su diagnóstico se basa en demostrar las alteraciones morfológicas en el árbol bronquial.

Radiografía de tórax

La radiografía es importante para comprobar infiltrados, cavidades y atelectasias; sin embargo, puede ser normal, sobre todo en las fases iniciales (7 a 10% de los casos). Otros signos orientadores son sombras tubulares ("vías de tren" o "líneas de tranvía"), impacción mucoide y sombras de "dedo enguantado". Es frecuente la hiperclaridad compensadora en regiones pulmonares no afectadas.

La radiografía de tórax en fases iniciales puede ser normal hasta en 10% de los casos

Broncografía

Este estudio se indica cada vez con menos frecuencia debido al advenimiento de la tomografía axial computada de alta resolución. Sólo es indispensable cuando se requiere tomar una decisión quirúrgica.

Tomografía axial computada de alta resolución

Tiene sensibilidad de 96% y especificidad de 93%. Es el estudio de elección para demostrar la presencia de segmentos bronquiales afectados.

La tomografía axial computada de alta resolución del tórax es el estudio de elección para establecer el diagnóstico

Broncoscopia

Es útil para demostrar obstrucciones o fuentes de hemoptisis; asimismo, para la limpieza de secreciones o toma de biopsia de la mucosa respiratoria en caso de estudios más específicos del movimiento ciliar.

Otros estudios

La radiografía de senos paranasales puede mostrar enfermedad vinculada. Las pruebas de función pulmonar evidencian repercusiones ventilatorias de la enfermedad, ayudan al mejor tratamiento y a establecer el pronóstico. También son útiles el estudio completo de esputo, la biometría hemática y la determinación de gases arteriales. Las determinaciones de cloruro en el sudor para diagnóstico de fibrosis quística, y la cuantitativa de inmunoglobulinas son estudios más específicos indicados cuando se sospechan estos trastornos.

DIAGNOSTICO

Se debe realizar tomografía computada de alta resolución del pulmón en todo paciente con tos crónica, neumonía recurrente o hemoptisis en cuyo estudio clínico se sospeche la presencia de bronquiectasias. Si se observan localizadas, se procede a efectuar broncoscopia; si son generalizadas y se acompañan de cuadro clínico asmatiforme, se busca de manera intencional aspergilosis y se cuantifican precipitinas, IgG e IgE; si son generalizadas pero no hay cuadro clínico asmatiforme, se valoran los niveles de sodio y cloro en sudor, la morfología y la función ciliar, así como la concentración de inmunoglobulinas.

Diagnóstico diferencial

Por ocasionar destrucción permanente de la pared bronquial, las bronquiectasias deben diferenciarse de las alteraciones reversibles que ocurren por neumonía, bronquitis, atelectasia, tuberculosis, absceso pulmonar y aspiración de cuerpos extraños.

PROFILAXIS

Es esencial el tratamiento oportuno de los factores predisponentes para prevenir el desarrollo de bronquiectasias.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Las complicaciones más comunes son infección, absceso pulmonar, afección de pleura con empiema o fistulas broncopleurales

Aunque rara vez hay complicaciones graves, puede ocurrir hemoptisis. Cuando la enfermedad comienza en la niñez, sobre todo en sujetos con fibrosis quística o inmunodeficiencias, se acorta la expectativa de vida y son más comunes las complicaciones, como absceso pulmonar, neumonía y progresión de infecciones a la pleura con desarrollo de fistulas broncopleurales o empiema. Estas alteraciones también pueden ocurrir en la vida adulta, aunque con menor frecuencia. El desarrollo tardío de secuelas en la función cardiopulmonar influye también en el pronóstico (enfisema pulmonar, cor pulmonale crónico).

TRATAMIENTO

El tratamiento médico se dirige a prevenir la progresión de la enfermedad y a controlar los síntomas

Como la destrucción anatómica es irreversible, el tratamiento médico se dirige a prevenir la progresión de la enfermedad y a controlar los síntomas. En lo posible se debe eliminar la enfermedad subyacente, mejorar la expectoración de las secreciones traqueobronquiales (fisioterapia pulmonar con vibración, percusión y drenaje postural), controlar la infección y revertir la obstrucción de la vía respiratoria (los broncodilatores pueden ser útiles en la enfermedad difusa, ya que mejoran el movimiento mucociliar, aunque pueden reducir el tono bronquial y el reflejo de la tos con resultados contraproducentes). En lesiones localizadas puede aplicarse tratamiento quirúrgico, y en casos seleccionados de enfermos con afección difusa y grave se puede considerar el trasplante pulmonar. El tratamiento de complicaciones como hemoptisis y empiema es específico para cada una de ellas.

REHABILITACIÓN

Las medidas terapéuticas enunciadas, la eliminación del tabaquismo y medidas ambientales para la prevención de factores precipitantes contribuyen a mejorar la calidad de vida de los enfermos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Hermán M, Michalkova K, Kopriva F. High-resolution CT in the assessment of bronchiectasis in children. *Pediatr Radiol* 1993;23(5):376-9.
- Murray JF. New presentations of bronchiectasis. *Hosp Pract* 1991;26(3A):55-74.
- Onkarjit S, Om P. Bronchiectasis. *Postgrad Med* 1997;2:149-59.
- Swartz MN. Bronchiectasis. En: Fishman AP (ed). *Pulmonary Diseases and Disorders*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1988; 1553-79.

135 ■ Empiema

José Manuel San Román Buenfil

DEFINICIÓN

La palabra empiema (del griego *em*, entre, y *pyon*, pus) significa formación o derrame de pus en una cavidad preexistente, sobre todo en la pleura, lo que implica la presencia de líquido purulento en el espacio pleural. Algunos autores consideran simplista esta

definición, y establecen que empiema es la presencia de bacterias en el espacio pleural, demostradas mediante cultivo, tinción de Gram o ambos procedimientos, o líquido pleural con cultivo negativo pero con pH inferior a 7 y concentración de glucosa inferior a 40 mg/100 mililitros.

Cuando la tinción de Gram o los cultivos son negativos, debe sospecharse empiema si el líquido pleural tiene pH inferior a 7 y concentración de glucosa inferior a 40 mg/100 mi

CAUSAS Y PATOGENIA

La infección puede llegar al espacio pleural por diferentes mecanismos (cuadro 135-1). En la mayor parte de los casos resulta de infección diseminada desde estructuras contiguas al pulmón (neumonías bacterianas, abscesos pulmonares, bronquiectasias), de abscesos subdiafragmáticos (incluyendo el hepático) y de perforaciones esofágicas. Otra vía de llegada es la contaminación directa del espacio pleural, ya sea mediante procedimientos diagnósticos o terapéuticos (que causan más de 20% de los empiemas), como toracocentesis, biopsias de pleura, toracotomías, pleurotomías o entrada inadvertida en el espacio pleural durante la punción de la vena subclavia, o bien por lesiones traumáticas con heridas penetrantes del tórax. Otro posible mecanismo de infección es la diseminación hematológica o linfática a partir de procesos o focos infecciosos distantes, sobre todo abdominales, lo cual ocurre con mayor frecuencia en niños que en adultos.

Alrededor de 60 a 70% de los pacientes con empiema son portadores de otras enfermedades graves. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las neoplasias pulmonares se encuentran cada una en 33 % de los pacientes con empiema, y a menudo coexisten con otras entidades patológicas, como diabetes mellitus, alcoholismo o trastornos neurológicos que inducen aspiración del contenido orofaríngeo.

La bacteriología del empiema se ha modificado en los últimos 50 años por la aparición de diferentes y mejores antibióticos. En la era preantibiótica, la mayor parte de los casos de empiema se debía a *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*, los cuales fueron sustituidos por *Staphylococcus aureus* en la era de la penicilina. Con el uso de antibióticos resistentes a beta-lactamasas comenzaron a sobresalir tanto los gramnegativos (como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*) como los anaerobios (sobre todo *Bacteroides fragilis*) (cuadro 135-2). En la actualidad no es raro apreciar infecciones mixtas en las que coexisten más de tres especies de bacterias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del empiema suelen ser inespecíficos. En ocasiones predominan los signos del proceso infeccioso de origen (neumonías); en otras, el antecedente de procedimientos diagnósticos terapéuticos invasivos en el tórax o de heridas penetrantes. Ochenta por ciento de los pacientes refiere disnea y datos de síndrome toxicoinfeccioso (fiebre, diaforesis nocturna, fascies tóxica, rubicundez), y 70% menciona tos y dolor pleurítico. Estos síntomas pueden ser leves si el empiema se desarrolla durante el curso de algún tratamiento antibiótico contra neumonías bacterianas. La enfermedad periodontal y las caries avanzadas sugieren presencia de anaerobios.

Desde el punto de vista clínico, el empiema se manifiesta por la presencia de síndrome infeccioso aunado a síndrome de derrame pleural

Cuadro 135-1. Vías de llegada de la infección al espacio pleural

Por contigüidad

Neumonías bacterianas, abscesos pulmonares o diafragmáticos, bronquiectasias, perforaciones esofágicas, etcétera

Por contaminación directa

Toracocentesis, biopsia de pleura, toracotomías, colocación de catéter subclavio, heridas penetrantes de tórax

Por vía hematológica o linfática

Procesos infecciosos distantes (sobre todo abdominales)

Otros

Broncoaspiración

Cuadro 135-2. Bacteriología del empiema

Era preantibiótica <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	Era de antibióticos resistentes a lactamasas beta Gramnegativos como <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Escherichia coli</i>
Era de la penicilina <i>Staphylococcus aureus</i>	Anaerobios <i>Bacteroides fragilis</i>

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La biometría hemática revela a menudo leucocitosis con neutrofilia importante. El diagnóstico se establece mediante toracocentesis por la presencia de pus; en fases tempranas el líquido puede ser seroso, pero con cuenta leucocitaria alta ($>25\,000$ células/mm³), predominio de polimorfonucleares, contenido elevado de proteínas (>3 g/100 ml) y concentraciones bajas de glucosa (<40 mg/100 ml) (cuadro 135-3). Siempre se debe realizar tinción de Gram y cultivos del material obtenido para precisar las causas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial en etapas tempranas debe realizarse con otras causas de derrame pleural exudativo, como tuberculosis, neoplasias, enfermedades del tejido conjuntivo, embolia pulmonar, pancreatitis aguda, quilotórax, sarcoidosis y otros procesos infecciosos virales, micóticos y parasitarios.

TRATAMIENTO

El tratamiento es específico para cada paciente, aunque la orientación integral debe incluir terapéutica adecuada e inmediata de antibióticos parenterales (que se precisan según la sospecha bacteriológica), corrección hidroelectrolítica y drenaje adecuado del espacio pleural mediante instalación de sondas de pleurotomía. Si el líquido es escaso puede efectuarse punción pleural repetida y cuidadosa, pero cuando el pH del líquido pleural es menor de 7 desde el inicio de la punción diagnóstica, sin importar sus características físicas, es indispensable instalar sondas de pleurotomía. La antibioticoterapia puede suspenderse cuando el paciente se encuentre afebril, la cuenta leucocitaria sea normal, cuando drene menos de 100 ml/día o cuando haya franca mejoría radiológica. Por lo general se requieren cuatro a seis semanas para lograr estos resultados. El tratamiento descrito no controla la infección en 20 a 30% de los pacientes, lo cual los convierte en candidatos a tratamiento quirúrgico con drenaje abierto, y en raras ocasiones a decorticación.

COMPLICACIONES

Pueden citarse fístula broncopleural, septicemia, drenaje al tejido subcutáneo de la pared del tórax (empiema *neccesitans*) y empiema crónico (cuadro 135-4).

PRONOSTICO

La mortalidad por empiema es alta (11 a 50%) y depende de la edad, realización temprana del diagnóstico, enfermedades pulmonares y extrapulmonares subyacentes (neo-

Cuadro 135-3. Diagnóstico de empiema en fases tempranas

Líquido pleural seroso
Cuenta leucocitaria $>25\,000$ células/mm ³ , con predominio de polimorfonucleares
Contenido de proteínas >3 g/100 ml
Concentración de glucosa <40 mg/100 ml

Cuadro 135-4. Complicaciones

Fístula broncopleurale	Empiema necces/tans
Septicemia	Empiema crónico

plasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunosupresión, septicemia, diabetes mellitus), agente etiológico y las complicaciones existentes.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Berkman N. Diagnostic test in pleural effusion. *Postgrad Med J* 1993;69:12-16.
 Cicero R, Del Vecchio J, Kuthy J. Open window thoracostomy and plastic surgery with muscle flaps in the treatment of chronic empyema. *Chest* 1986;89:374-77.
 Grant D, Finley J. Empyema: analysis of treatment techniques. *Thorax* 1985;40:626-28.
 Houston C. Pleural fluid pH: Diagnostic, therapeutic, and prognostic value. *Am J Surg* 1987;154:333-37.

136 ■ Nódulo pulmonar solitario

*Antonio Cruz Estrada
 Julián Espinosa Rey
 Joaquín López Barcena*

DEFINICIÓN

Consiste en una densidad pulmonar única, circular, rodeada por tejido pulmonar normal, con diámetro de 1 a 6 cm y márgenes circunscritos, el cual se detecta por estudio radiográfico. Por lo común se diagnostica mediante radiografía de escrutinio.

Una densidad pulmonar única, circular, circunscrita, con diámetro de 1 a 6 cm, rodeada por parénquima pulmonar se conoce como nódulo pulmonar solitario

ETIOLOGÍA

El nódulo pulmonar solitario suele detectarse en personas sin síntomas de enfermedad pulmonar. Su evolución depende de las causas, que pueden ser lesión benigna o maligna (metastásica o pulmonar primaria). Los tumores benignos incluyen hamartoma y otras neoplasias mesenquimatosas. Los tumores pulmonares primarios son epidermoides (35%), adenocarcinomas (25%), microcíticos (25%) e indiferenciados de células grandes (15%). Hasta 94% de las neoplasias malignas son de origen broncogénico. Las causas inflamatorias son granulomas (más de 50% de los tumores benignos), pseudotumor inflamatorio o cicatrización local. También es necesario descartar secuestro pulmonar por malformación. Hay otras causas benignas poco comunes, como nódulos reumatoideos, amiloidosis, calcificaciones hipercalcémicas (adenomatosis endocrina múltiple tipo I o idiopática) o densidades pulmonares por trasplante cardíaco; en niños, granulomas y alteraciones congénitas, infecciosas o neoplásicas (tumor de Wilms o sarcoma). El tabaquismo se considera factor de riesgo de nódulo pulmonar solitario.

Los nódulos suelen detectarse en sujetos asintomáticos. La causa puede ser lesión benigna o maligna. El tabaquismo es factor de riesgo de nódulo pulmonar solitario maligno

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En fumadores mayores de 35 años hay alta incidencia de lesiones neoplásicas. Los nódulos pulmonares solitarios en adultos son malignos en 35 a 50% de los casos. Pue-

den aparecer metástasis pulmonares en 20% de los enfermos con neoplasias extrapulmonares al parecer ya tratadas.

FISIOPATOLOGIA

Los tumores benignos pueden ser hamartomas; los malignos por lo general son broncogénicos. Las lesiones benignas más comunes son los granulomas

Las lesiones metastásicas pueden llegar al pulmón por vía hematógena; por lo común son múltiples y bilaterales, más pequeñas que el tumor primario y rara vez obstruyen bronquios. Las neoplasias gástricas, de mama, próstata, páncreas y ovarios ascienden por vía linfática. Las neoplasias pulmonares primarias pueden originar lesiones con componente inflamatorio, edematoso, destructivo, incremento de moco y taponamiento, o bien condicionar atelectasia, consolidación, cavitación o derrame pleural.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones en fumadores de más de 35 años de edad tienen alta incidencia de malignidad. En adultos, 35% de los nódulos pulmonares solitarios son malignos

Con frecuencia el paciente es asintomático y el diagnóstico se establece por hallazgos. El enfermo con nódulo benigno suele ser menor de 35 años o tiene antecedentes de enfermedades granulomatosas. Es probable que el paciente con tumor maligno tenga antecedentes de tabaquismo y edad mayor de 35 años, y que desarrolle manifestaciones respiratorias o extrapulmonares por crecimiento tumoral.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El método diagnóstico de los nódulos consiste en radiografía simple de tórax; tomografía axial computada; citología de esputo; biopsia percutánea con aguja fina; angiografía, si es necesaria; biopsia guiada por tomografía axial computada; resonancia magnética dinámica; toracoscopia; toracotomía abierta

Según el caso, deben realizarse estudios radiográficos, fibrobroncoscopia, biopsia y toracoscopia, además de estudios específicos para la lesión causal (intrapulmonar o extrapulmonar), como sigue:

- a. Radiografías simples (posteroanterior y lateral) y tomografía axial computada convencional o con emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET).
- b. Citología de esputo en conservador celular (Carbowax) o lavado bronquial mediante fibrobroncoscopia. Si este estudio es negativo no excluye malignidad, ya que las lesiones con frecuencia son periféricas. En casos de lesión menor de 2 cm con bordes agudos o localizada en segmentos basales de lóbulos inferiores o segmentos apicales de lóbulos superiores se sugiere sustituir la fibrobroncoscopia con otros métodos diagnósticos.
- c. Biopsia percutánea con aguja fina y control fluoroscópico, guiada por tomografía axial computada.
- d. Angiografía, si se sospecha origen vascular.
- e. Tomografía axial computada con biopsia guiada, la cual tiene 76% de sensibilidad, 100% de especificidad, 81 % de precisión y 84% de correlación histológica, con 1 a 3% de falsos positivos, 5 a 22% de falsos negativos y 1 a 18% de material inadecuado para diagnóstico. Ayuda a diferenciar el nódulo de las lesiones vasculares con 94% de sensibilidad en caso de lesiones mayores de 1.5 centímetros.
- f. Resonancia magnética dinámica de alto contraste.
- g. Toracoscopia (diagnóstica y terapéutica) con ayuda ultrasónica (localización del nódulo pulmonar solitario) o cirugía torácica asistida por video con toma de biopsia o resección, con uso de implante de anillos metálicos o tinción de azul de metileno para localización tumoral, o sin éstos.
- h. Toracotomía abierta para resección de la lesión (45.8% de toracoscopias requieren intervención quirúrgica abierta, aunque la primera ofrece menos dolor y días de estancia hospitalaria).

Se debe estar alerta para efectuar tratamiento quirúrgico radical ante cualquier evidencia de malignidad

Si se considera que el paciente es buen candidato para intervención quirúrgica, a la larga el procedimiento diagnóstico de menor costo es la biopsia abierta. En caso contrario puede iniciarse el método diagnóstico mediante biopsia por aspiración con aguja fina guiada por tomografía. En lesiones grandes (mayores a 4.6 cm) o edades tardías (más de 69 años) se sugiere iniciar con citología de esputo por su baja sensibilidad. En áreas endémicas de tuberculosis se debe descartar esta enfermedad efectuando reacción en cadena de la polimerasa en el material obtenido por biopsia con aguja fina.

CONTROL Y VIGILANCIA

Deben considerarse la edad y la existencia de una radiografía de tórax antes de efectuar el diagnóstico.

EN CASO DE RADIOGRAFÍA PREVIA

- Si ya hay lesión con menos de dos años de evolución y permanece sin cambios, se indica radiografía de tórax cada tres meses durante dos años, y después cada seis meses.
- Si la lesión aumenta de tamaño en cualquier momento o la imagen presenta signos de malignidad, sobre todo en sujetos mayores de 35 años, está indicada la cirugía para resección. Cuando el crecimiento es rápido debe descartarse proceso infeccioso.
- Si la lesión es nueva se establece control con radiografías de tórax al mes siguiente, después cada tres meses durante dos años y luego cada seis meses durante tres años.

SI NO HAY RADIOGRAFÍA PREVIA

- Si el paciente es menor de 35 años se efectuará seguimiento de control.
- Si es mayor de 35 años, sin hábito de tabaquismo y la imagen sugiere lesión benigna, se efectuará seguimiento de control.
- Si es mayor de 35 años con antecedentes de tabaquismo está indicada la resección, sin importar la imagen.
- Si la lesión muestra signos de malignidad está indicada la resección, sin importar la edad.

Diagnóstico diferencial

Es necesario determinar si la lesión es benigna o maligna (metastásica o primaria pulmonar). En radiografías simples, sugieren benignidad los siguientes datos: ausencia de crecimiento durante dos años o más, calcificación (laminada, punteada o en rosetas), bordes bien definidos, tamaño menor de 2 cm, ausencia topográfica específica, tiempo de duplicación menor de 30 días o superior a 500 días. Estas consideraciones no son patognomónicas ni descartan malignidad por completo.

Los datos radiológicos pueden sugerir benignidad o malignidad, pero no son patognomónicos

Las neoplasias pulmonares primarias pueden originar lesiones redondas, grandes masas, consolidación, atelectasia, invasión regional o derrame pleural. Los tumores de células escamosas y de células pequeñas se localizan por lo común cerca del hilio, en tanto que el adenocarcinoma es periférico. El pulmón es el sitio más frecuente de metástasis neoplásicas no primarias pulmonares; 20 a 30% de las necropsias de todas las neoplasias suelen mostrar metástasis pulmonares. Mediante tomografía axial computada se observa compromiso bronquial tumoral por amputación, compresión, invasión o estrechamiento; la presencia de muescas o espículas en su contorno o la indentación pleural son datos que sugieren malignidad, pero tampoco son patognomónicos.

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico ofrece posibilidades de curación, tanto de lesiones benignas como malignas. En algunos casos puede ser paliativo. Si el paciente no es candidato a intervención quirúrgica abierta está indicada la toracoscopia mediante cirugía torácica asistida por video con endosonografía intraoperatoria.

El tratamiento oportuno, según un diagnóstico temprano, puede ser curativo en casos de malignidad

PROFILAXIS

Debe evitarse siempre el tabaquismo. Es necesario fomentar medidas de detección oportuna mediante placa de tórax de escrutinio.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Las complicaciones del procedimiento terapéutico son atelectasia (1.2%), neumotorax (0 a 8%), fuga de aire (1.6 a 3.7%), infección (1.9%), hemorragia que requiere transfusión o reintervención (4.1%); su incidencia global es de 6.3 a 10%. Las secuelas dependen del tipo de complicaciones resultantes del estudio y el tratamiento específicos de cada nódulo pulmonar solitario.

PRONOSTICO

El nódulo pulmonar solitario es curable cuando la lesión es benigna, pequeña y resecable (ocurre curación). Los nódulos malignos abarcan hasta 50% de los casos y se informan curaciones posteriores a la resección con supervivencia a cinco años hasta de 50 por ciento.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Chechani V. Bronchoscopic diagnosis of solitary pulmonary nodules and lung masses in the absence of endobronchial abnormality. *Chest* 1996; 109:620-5.
- Dewan, NA. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule. *Chest* 1997; 112:416-22.
- Goldberg B. The cost of diagnosis. A comparison of four different strategies in the workup of solitary radiographic lung lesions. *Chest* 1997; 111:870-6.
- Greenfield AL. Sonographic guidance for the localization of peripheral pulmonary nodules during thoracoscopy. *AJR* 1997; 168:1057-60.
- Guckel C. Solitary pulmonary nodules: MR evaluation of enhancement patterns with contrast-enhanced dynamic snapshot gradient-echo imaging. *Radiology* 1996; 200:681-6.
- Rubis, JF. Temporal trends in the prevalence of malignancy in resected solitary pulmonary lesions. *Chest* 1996; 109:100-3.
- Santambrogio L. CT-guided fine-needle aspiration cytology of solitary pulmonary nodules. *Chest* 1997; 112:423-5.
- Shim J. Nested polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in solitary pulmonary nodules. *Chest* 1998; 113:20-4.
- Spirn PW. Image-guided localization for video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Imaging* 1997; 12:285-92.

137 ■ Neumonías

Joaquín López Barcena
Ruperto Martínez Mata

DEFINICIÓN

Neumonía es un término genérico que se utiliza para designar padecimientos inflamatorios de tipo infeccioso que afectan al parénquima pulmonar.

CLASIFICACIÓN, PRONOSTICO Y FACTORES DE RIESGO

Según el medio en el que se adquieren, las neumonías se dividen en extrahospitalarias o contraídas en la comunidad, e intrahospitalarias o nosocomiales. Según esta clasificación se establecen el enfoque etiológico, la historia natural (evolución espontánea), el

Cuadro 137-1. Clasificación de las neumonías

-
- 1. Neumonías nosocomiales**
 - Con ventilación mecánica
 - Sin ventilación mecánica
 - 2. Neumonías adquiridas en la comunidad**
 - De tratamiento hospitalario
 - En el anciano
 - En pacientes graves
 - En pacientes con SIDA
 - Neumonías atípicas
 - De manejo ambulatorio
 - 3. Neumonías por aspiración**
 - 4. Neumonías eosinofílicas**
-

manejo, la evolución y el pronóstico. Las neumonías adquiridas en la comunidad se subdividen en las que requieren hospitalización para su manejo y las que no lo ameritan (que también se denominan neumonías de tratamiento ambulatorio). Asimismo, las neumonías nosocomiales se subdividen en adquiridas por pacientes con ventilación mecánica o sin ella; ambas tienen diferente historia natural e implicaciones pronósticas (cuadro 137-1).

La patogenia de la neumonía nosocomial se relaciona de forma directa con la colonización orofaríngea y gástrica, la cual es más prominente en pacientes críticamente enfermos; la intubación incrementa el riesgo de microaspiración. Las condiciones subyacentes que se observan en pacientes con ventilación mecánica son traumatismo múltiple, cirugía cardíaca, cirugía abdominal, enfermedad vascular cerebral, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (9%), neumonía adquirida en la comunidad y trastornos diversos (infarto agudo del miocardio, pancreatitis, choque séptico). La ventilación la reciben los pacientes por vía orotraqueal (96%), traqueostomía (3.8%) y nasotraqueal (0.2%). La neumonía se desarrolla en 7.9 días (promedio, dos a 40 días). El curso clínico sin tratamiento consiste en bacteriemia y choque séptico. Son frecuentes las superinfecciones, a menudo polimicrobianas. En el cuadro 137-2 se mencionan los agentes aislados en este tipo de neumonías con ventilación mecánica. La mortalidad de este grupo es muy elevada, ya que puede complicarse con síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto.

Los factores de riesgo en la neumonía nosocomial con ventilación mecánica se muestran en el cuadro 137-3.

HISTORIA NATURAL

La historia natural (evolución espontánea) de neumonías adquiridas en la comunidad ha cambiado. La población afectada es de mayor edad e incluye más pacientes con enfermedades coexistentes e inmunodeficientes. Hace dos decenios no se reconocían aún ciertos microbios que son causa potencial de neumonía adquirida en la comunidad. Se han agregado cuatro subgrupos a las neumonías adquiridas según la edad de presentación en el paciente, la necesidad de hospitalización, la gravedad de la enfermedad y la presencia de enfermedad coexistente; esta clasificación agrupa causas bacterianas de neumonías adquiridas agudas y neumonías atípicas. Por otro lado, el uso indiscrimina-

Cuadro 137-2. Agentes causales de neumonía en pacientes con ventilación mecánica

<i>S. aureus</i>	<i>A. tcealis</i>	<i>A. calcoaceticus</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. odorans</i>	<i>C. albicans</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>B. fragilis</i>	Enterococos
<i>S. marcescens</i>	<i>E. coli</i>	Citomegalovirus
<i>S. pneumoniae</i>	<i>B. catarrhalis</i>	

Cuadro 137-3. Factores de riesgo de neumonía nosocomlal en pacientes con ventilación mecánica

Traumatismo múltiple	Reintubación o autoextubadón
Cirugía cardíaca	Cambio frecuente de circuito ventilatorio
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Falla orgánica multisistémica
Aspiración de contenido gástrico	Tratamiento con bloqueadores de receptores H ₂
Ventilación mecánica prolongada	Terapéutica antibiótica previa
Edad avanzada	Posición supina prolongada las 24 horas

La neumonía adquirida en la comunidad es ocasionada especialmente por tres agentes patógenos: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. aureus*

do de antibióticos de amplio espectro en el tratamiento de enfermedades banales modificó la respuesta de distintos agentes microbianos y creó resistencias bacterianas.

La neumonía adquirida en la comunidad evoluciona con tratamiento antibiótico adecuado hacia la mejoría, sin dejar datos de lesión. Aunque desde el punto de vista radiológico se resuelve en cuatro semanas, la mejoría clínica suele presentarse hacia el tercer día y culminar hacia el séptimo día. Si hay complicaciones, puede evolucionar hacia derrame pleural, absceso pulmonar, empiema, bacteriemia, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto y la muerte.

Esta enfermedad es ocasionada sobre todo por tres agentes patógenos: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. aureus*, seguidos por bacilos gramnegativos, infecciones mixtas, otras cepas de estreptococos, *B. catarrhalis*, *M. pneumoniae* y otros (micobacterias, bacterias atípicas y virus). En algunos informes recientes, *Legionellapneumoniae* ocupó el segundo lugar como causa de este trastorno.

Los factores de riesgo de neumonía adquirida en la comunidad se anotan en el cuadro 137-4.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las neumonías tienen incidencia anual de 3/1 000 habitantes. En México, la frecuencia de presentación de neumonías adquiridas varía de 48 a 83%, de acuerdo con informes del Instituto Mexicano del Seguro Social y el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán; representan 10% de las causas de hospitalización y se considera que sólo 50% requieren internamiento, alrededor de 50% son de manejo ambulatorio y un porcentaje muy pequeño (aunque desconocido) se autolimitan sin tratamiento.

La frecuencia de neumonías nosocomiales es de 0.6 a 1 por ciento

La frecuencia de presentación de neumonías nosocomiales es de 0.6 a 1 % en pacientes hospitalizados, y en promedio de 21.9% en pacientes con ventilación mecánica y hasta de 25.7% cuando hay superinfecciones. Se ha observado que aumenta con los días de intubación; esto es, 6.3% en los primeros ocho a 10 días y 19% a los 20 días. En el posoperatorio es de 18%. La incidencia de neumonía nosocomlal aumenta con la edad del paciente (6% en menores de 40 años y 11 % en mayores de 60 años); con el sobrepeso (12% en no obesos y 24% en obesos) y con el tabaquismo (8% en no fumadores y 17% en fumadores).

La mortalidad por neumonía nosocomlal es entre 33 y 42%; la edad es un factor que influye de manera muy importante: en menores de 60 años es de 1 % y en mayores de 65 años hasta de 65%

La mortalidad por neumonía nosocomlal es alrededor de 33%, hasta de 42% en pacientes con ventilación mecánica y aún mayor en los que presentan superinfecciones o desarrollan síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda. La edad es un factor importante en la mortalidad, que es de sólo 1 % en pacientes de 40 a 60 años y hasta de 65% en mayores de 65 años; también influyen en este aspecto el uso de corticosteroides, estado de choque, ventilación por más de nueve días, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, uso previo de antibióticos, estados mentales de confusión, ausen-

Cuadro 137-4. Factores de riesgo de neumonía adquirida en la comunidad

Edad >65 años	Broncoaspiración
Estado mental de confusión o demencia	Depresión del estado de alerta
Desnutrición	Enfermedades coexistentes
Reflujo gastroesofágico	Presencia de sonda nasogástrica
Enfermedad neuromuscular	Inmunosupresión

cía de respuesta febril, hipoxia persistente, hipotensión arterial sistólica, presentación atípica, retraso en el diagnóstico y enfermedades coexistentes.

FISIOPATOLOGIA

Los mecanismos de defensa en el huésped sano mantienen estériles las vías respiratorias inferiores. Dichos mecanismos incluyen filtración de partículas de 2 a 10 μ del aire inspirado a nivel de las vibrisas, moco nasal, secreciones traqueobronquiales, actividad de los cilios, IgA secretoria, cierre epiglótico y reflejo tusígeno. Sin embargo, las partículas de 0.5 a 2 μ pueden atravesar estas barreras y llegar hasta la región alveolar del parénquima pulmonar. También se requiere depuración de microorganismos patógenos por macrófagos pulmonares mediante fagocitosis, y que estos macrófagos coadyuven a desencadenar la respuesta inflamatoria mediante citocinas (FNT, IL-1, IL-8), complemento por vía alterna y vía directa (a través de C5) u opsonización de partículas (como IgG, fibronectina, IL-8 y péptidos formilmetionil de la pared bacteriana, que actúan como quimioatrayentes de polimorfonucleares); si fallan estos mecanismos inicia el proceso inflamatorio pulmonar. Es importante destacar el papel que desempeñan los siguientes factores en la génesis de la neumonía: virulencia del agente patógeno; concentración de microorganismos $> 10^6$ U formadoras de colonias/litro; cápsula bacteriana (neumococo) que inhibe la fagocitosis de las bacterias; pared celular de la bacteria, que estimula el reclutamiento de leucocitos hacia el pulmón e induce citocinas; estimulación de actividad inflamatoria, y formación de productos de lisis celular y su adherencia a células alveolares tipo II.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La intensidad del cuadro clínico puede variar de leve a grave, con escasas diferencias entre el adulto joven y el anciano. Se caracteriza por malestar general, decaimiento, escalofríos, fiebre de intensidad variable (aunque la temperatura rectal máxima en las primeras 24 horas no depende de la edad), síntomas de confusión mental en el anciano, y tos (por lo general productiva, con expectoración de tipo purulento o mucopurulento que, según su viscosidad, puede ser difícil de expulsar); también puede haber taquicardia (que da lugar a insuficiencia cardíaca, sobre todo en el anciano), taquipnea e incluso datos de dificultad respiratoria. Es constante la presencia de estertores de tonalidad variable, crepitantes y subcrepitantes; no es habitual el dolor pleurítico, pero puede ocurrir (cuadro 137-5). Los datos de condensación dependen de las leyes de Ameuille del volumen mínimo, la profundidad máxima y la transmisión. Suele aparecer leucocitosis (15 000 a 35 000/mm³), y la leucopenia implica mal pronóstico. La radiografía de tórax muestra infiltrado alveolar con broncograma aéreo, aunque hay otros patrones radiográficos que corresponden a neumonías atípicas o complicaciones (derrame pleural, absceso pulmonar). La gasometría revela hipoxemia leve, aunque puede haber hipercapnia por retención de secreciones.

Hay fiebre, malestar general, expectoración, taquicardia, taquipnea, estertores crepitantes o subcrepitantes, condensación pulmonar

Cuadro 137-5. Frecuencia de datos clínicos en adultos jóvenes y ancianos

Signos y síntomas	Adultos (%)	Ancianos (%)
Tos	80	55
Expectoración	70	55
Dolor pleurítico	30	Raro
Temblor	15	Raro
Fiebre	68 a 78	25 a 60
Taquicardia	45	25 a 60
Insuficiencia cardíaca	Rara	25
Taquipnea	45 a 64	60 a 75
Estertores	78	100
Alteración mental	Rara	40

Debido a la dificultad que implica el diagnóstico de neumonía nosocomial, los Centers for Diseases Control de Estados Unidos instituyeron los criterios que se muestran en el cuadro 137-6; sumados a fiebre persistente y dificultad para retirar el respirador, pueden ayudar al diagnóstico en ausencia de un cuadro clínico característico.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Debe sistematizarse el uso de métodos diagnósticos en neumonías. La base del diagnóstico es el examen de esputo para buscar bacterias, neutrófilos y presencia o ausencia de células epiteliales; la dificultad estriba en obtener la muestra y en el método que se utilice. Se considera adecuada una muestra con más de 25 polimorfonucleares y menos de 10 células epiteliales por campo. La muestra debe teñirse por el método de Gram para detectar bacterias grampositivas o gramnegativas; con hidróxido de potasio para hongos; con el método de Ziehl-Nielsen para BAAR, y si es posible con metenamina-plata para *Pneumocystis carinii*. Pueden usarse también anticuerpos fluorescentes para detectar *Legionella* y reacción de Quellung (anticuerpos anticapsulares) para neumococo. El problema más importante es la contaminación del esputo con otros microorganismos de la boca, la orofaringe y la tráquea. La presencia de fibras de elastina (positivas a elastina) puede ayudar al diagnóstico de neumonías necrosantes.

Las muestras de esputo pueden obtenerse por aspirado transtraqueal; las indicaciones para realizarlo son: a) tener un paciente cooperador; b) la membrana cricotiroides debe ser localizable; c) $PO_2 > 70$ mmHg, y d) no debe haber alteraciones de la coagulación. Tanto estos factores como la necesidad de contar con un experto limitan su utilidad (cuadro 137-7).

La aspiración percutánea con aguja puede ser útil en lesiones periféricas cavitarias o abscesos por anaerobios; requiere manos expertas y está contraindicada si el paciente tiene ventilación mecánica, por el alto riesgo de neumotorax y hemorragia pulmonar. Es útil el cepillado bronquial por broncoscopia fibroscópica, pero está limitado por su costo y porque es imposible tomar muestras más allá de los bronquios segmentarios.

La biopsia transbronquial se realiza en áreas pequeñas de menos de 25 espacios alveolares y tiene 6 a 19% de riesgo de neumotorax; su sensibilidad es muy baja.

Aunque el método idóneo es la biopsia a pulmón abierto, cuya mortalidad es nula, resulta imposible efectuar este procedimiento invasivo en todos los pacientes y debe reservarse como último recurso en caso de fallar otros métodos. El lavado bronquioalveolar por broncoscopia puede ser útil, es seguro y permite el muestreo de aproximadamente un millón de alveolos; suele ser el procedimiento de elección, aunque produce hipoxemia transitoria y puede exacerbar el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto.

El lavado bronquial con cánula protegida puede ser útil cuando el paciente está intubado o se encuentra con traqueostomía. Asimismo, la broncoscopia con muestra protegida puede evitar la contaminación de secreciones y permite la determinación

Cuadro 137-6. Criterios de los Centers for Diseases Control para el diagnóstico de neumonía nosocomial

Debe cumplirse uno de los siguientes criterios:

1. Estertores o matidez a la percusión en el examen de tórax, además de alguno de los siguientes:
 - a. Nuevo inicio de esputo purulento o cambios en el carácter del esputo
 - b. Microorganismos aislados en hemocultivo
 - c. Gérmenes patógenos aislados en muestras obtenidas por vía transtraqueal, cepillado bronquial o biopsia
2. Radiografía de tórax con infiltrado nuevo o progresivo, cavitación, consolidación o derrame pleural, y cualquiera de los siguientes:
 - a. Aislamiento del virus o detección de antígenos virales en secreciones respiratorias
 - b. Título diagnóstico de anticuerpo único (IgM), o aumento de cuatro veces en muestras pareadas (IgG) para germen patógeno

Cuadro 137-7. Sensibilidad y especificidad de diferentes métodos diagnósticos en neumonías

Método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Examen de esputo		
a. Con tinción de Gram	62	85
b. Positiva a la elastina	52	100
c. Anticuerpos fluorescentes directos (<i>Legionella</i>)	70	99
Aspirado transtraqueal	66	99-100
Biopsia a pulmón abierto	97	100%
		(<i>P. carinii</i>)
Cepillado bronquial	90	94-95
Lavado bronquioalveolar (por broncoscopia)	70-72	69-85
Lavado bronquioalveolar (protección broncoscópica)	97	92
a. Con tinción de Gram	80	66
b. Con tinción de Giemsa	80	66
Lavado bronquioalveolar protegido sin broncoscopia	80	66

cuantitativa de infecciones con línea divisoria de 10^6 U formadoras de colonias/ml. El estudio radiográfico está indicado tanto para el diagnóstico como para el seguimiento.

DIAGNOSTICO

El estudio debe iniciarse con historia clínica detallada, examen físico minucioso, radiografía de tórax que sugiera neumonía y examen de esputo con tinciones específicas (si se dispone, anticuerpos fluorescentes y metenamina-plata). Se deben realizar cultivos para bacterias, hongos y virus, así como toracocentesis cuando haya derrame pleural de tipo exudativo o trasudado. Si el paciente está intubado se recomienda lavado bronquial protegido (con broncoscopia o sin ella); si reúne esos criterios se puede realizar aspirado transtraqueal. Es necesario determinar el estado de inmunodepresión. Los estudios adicionales útiles consisten en biometría hemática con diagnóstico diferencial y hemocultivo, así como análisis serológicos complementarios en busca de *Legionella*, *Mycoplasma* y *Chlamidia*.

Diagnóstico diferencial

Desde el punto de vista radiológico, el diagnóstico diferencial puede dividirse en: *a*) infiltrados pulmonares difusos, como neumonitis intersticial por citotóxicos (bleomicina, ciclofosfamida, metotrexato y amiodarona), edema pulmonar agudo cardiogénico y no cardiogénico (por daunorrubicina o doxorubicina), carcinomatosis linfangítica, infiltración leucémica del pulmón, edema pulmonar agudo de presión baja (daño alveolar) y broncoaspiración (síndrome de Mendelson), y *b*) infiltrados pulmonares focales, como metástasis pulmonares, atelectasias, infarto pulmonar y neumonitis por radiación.

TRATAMIENTO

Los principales criterios terapéuticos que se sugieren son:

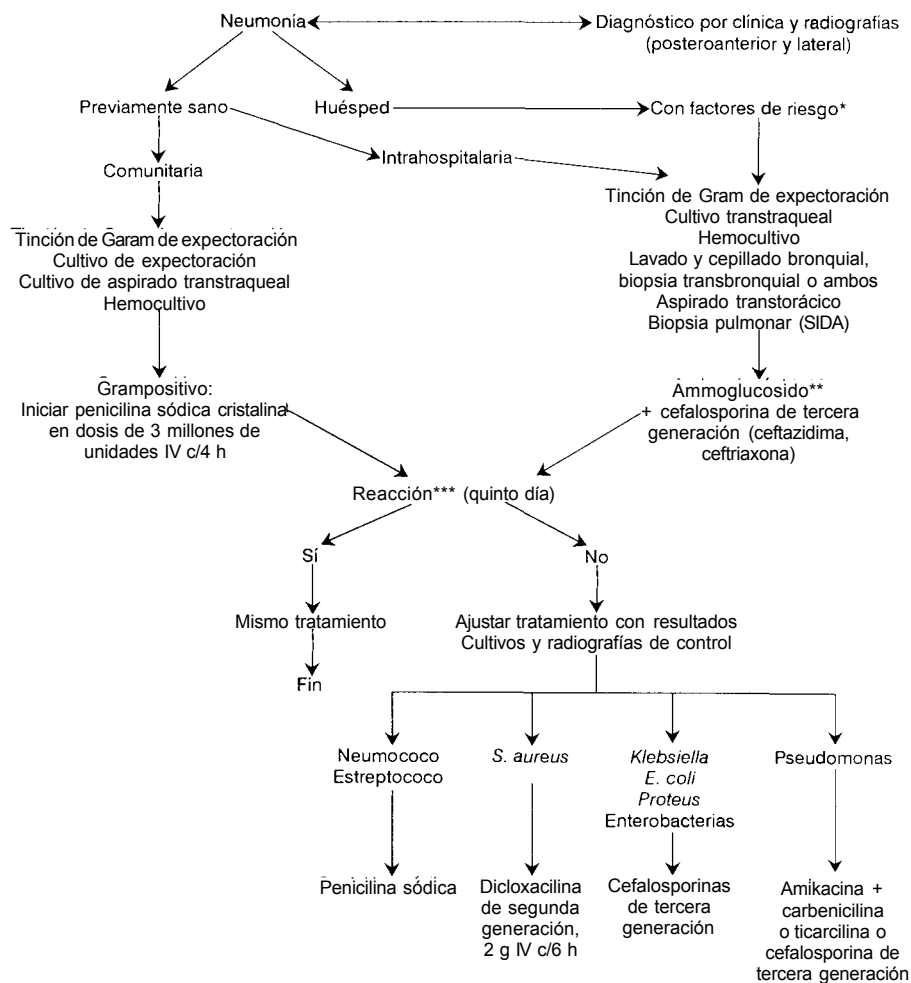
- Individualizar el tratamiento.
- Determinar el antimicrobiano de acuerdo con una base clínica y por tinción de Gram, y reevaluarlo con el cultivo.
- Mantener el fármaco en tanto no se determine fracaso terapéutico.
- El uso de medicamentos por vía intravenosa asegura dosis y concentración plasmática adecuadas.
- Vigilar la respuesta clínica.
- Evitar mezclas de antibióticos.
- Tomar decisiones de manejo siempre con fundamentos clínicos.

- Vigilar la aparición de infecciones oportunistas.
- Reevaluar la eficacia del fármaco en lapsos no mayores de 72 horas (fig. 137-1).

PROFILAXIS

Recientemente se descubrió que el sucralfato disminuye 45% el riesgo de neumonía nosocomial, quizá por efecto bacteriostático

Se debe impedir la colonización de las vías respiratorias por gérmenes provenientes de tubo digestivo o vías respiratorias superiores evitando el uso de sondas nasogástricas y el reflujo gastroesofágico. Recientemente se encontró que el sucralfato disminuye 45% el riesgo de neumonía nosocomial, quizá por efecto bacteriostático. Los bloqueadores H₂ al parecer reducen el riesgo de neumonía al elevar el pH gástrico a 3.5 y bajar la secreción de ácido clorhídrico; sin embargo, tal vez el uso de antiácidos o bloqueadores H₂ en ancianos propicie la aparición de neumonía, por lo que estarán contraindicados. El volumen gástrico también influye en el desarrollo de neumonía, sobre todo de tipo nosocomial. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o inmunodeficientes se pueden utilizar vacunas antineumocócica y contra la influenza, sobre todo en



* Factores de riesgo: más de 60 años de edad, alcoholismo, neoplasia, diabetes, uremia, cardiopatía, inmunosupresores, SIDA, aspiración, intubación.

** Si la depuración de creatinina es aceptable, se puede administrar aminoglucosido; si no lo es, se debe adaptar la dosis al grado de insuficiencia renal.

*** Sin insuficiencia respiratoria: reducción de la fiebre, del estado general y de la cuenta de leucocitos.

Fig. 137-1. Atención en las neumonías.

casos de neumonía recurrente. Mejorar las condiciones nutricionales y establecer aislamiento inverso estricto en pacientes inmunodeficientes puede evitar un cuadro neumónico. Es importante suprimir el alcohol y evitar la exposición a cambios bruscos de temperatura. No están indicados los antibióticos profilácticos, sobre todo en pacientes hospitalizados, excepto en aquellos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Las complicaciones consisten en absceso pulmonar, empiema, derrame pleural (que por lo común mejora de manera espontánea con el tratamiento), choque séptico, secreción inapropiada de hormona antidiurética, meningitis y síndrome de insuficiencia respiratoria progresivo del adulto. Las neumonías pueden precipitar insuficiencia cardíaca y edema pulmonar agudo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bartlett JG. Anaerobic pulmonary infection. *Hosp Pract* 1989;24:103.
- Bates JH, Campbell D, Barron AI, et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992; 101:1005.
- Fedson DS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination: a brief review. *Vaccine* 1999;17(supl 1):S85-S90.
- Fine MJ, Smith DN, Singer ED. Hospitalization decisions in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1990;89:713.
- López Barcena J, Nieto Cisneros L. Neumonía en el adulto. En: Ramlro M (ed). *Enfermedades Infecciosas II. Temas de Medicina Interna*. México: AMIM y McGraw-Hill Interamericana, 1993; 1(3):531.
- Meduri GU, Baselski V. The role of bronchoalveolar lavage in diagnosing non-opportunistic bacterial pneumonia. *Chest* 1991; 100:179.
- Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120:760.
- Relio J, Quintana E, Ausina V, Net A, Prats G. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 1993; 103:232.
- Torres SA, et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;160(3):923-929.
- Wise R, Honeybourne D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. *Eur Resp J* 1999; 14(1):221.

138 ■ Bronquitis aguda

*Virginia Sánchez Hernández
Norberto). Flores Díaz*

DEFINICIÓN

La bronquitis consiste en la inflamación del árbol traqueobronquial por infección viral y de otros patógenos respiratorios bacterianos. Con frecuencia se vinculan síntomas de laringitis, traqueítis y bronquitis.

CAUSAS Y PATOGENIA

Los factores predisponentes de este trastorno son edad, estado de salud del paciente, clima invernal, cambios bruscos de temperatura, exposición a contaminantes y taba-

quismo; todos contribuyen a la instalación y gravedad de la enfermedad. Asimismo, en pacientes obesos con enfermedades cardíacas y diabetes se observa a menudo infección viral aguda que complica la bacteriana.

Los agentes etiológicos varían con la edad del paciente; en la mayor parte de los casos son de origen viral e incluyen virus sincitial respiratorio, virus parainfluenza tipos 1 y 2, rinovirus, virus A y B de la influenza y con menor frecuencia adenovirus, coronavirus y virus de la rubéola. Es difícil obtener cultivo de expectoración no contaminado con bacterias de la nasofaringe. Las bacterias respiratorias, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* pueden generar trastorno por infección secundaria. Otros patógenos bacterianos, como *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* y *Chlamydia psittaci*, también pueden ocasionar bronquitis aguda.

DATOS PATOLÓGICOS

En la actualidad se reconoce que *Mycoplasma pneumoniae* y *Bordetella pertussis* son los principales agentes etiológicos de la bronquitis bacteriana aguda

Los principales efectos de la inflamación bronquial son hipertrofia, hipersecreción de las glándulas y edema de la mucosa que cubre la superficie de los bronquios, lesiones más o menos importantes del epitelio bronquial. La hipersecreción mucosa ocasiona mayor secreción que la normal en el árbol aéreo y por tanto la necesidad de expulsarla mediante la tos, en ocasiones con dificultad para el paso del aire a través de los bronquios, los cuales tienen movimientos rítmicos de expansión durante la inspiración.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La bronquitis aguda se caracteriza por síntomas de infección viral, mialgias, artralgias e hipertermia, tos y dolor retrosternal. La tos al inicio es seca, irritativa y dolorosa; después hay expectoración mucosa y luego mucopurulenta, más o menos fácil y abundante. Cuando hay broncospasmo acentuado y generalizado ocurre disnea. Si predomina el espasmo, en la exploración física se auscultan estertores roncantes (roncus) y sibilantes. Su duración aproximada es de una semana.

DIAGNOSTICO

Se establece mediante las manifestaciones clínicas y su evolución, con apoyo de exámenes de laboratorio y radiografía de tórax.

En la citología hemática se puede encontrar leucocitosis con neutrofilia. Deben realizarse estudios de expectoración, tinción de Gram y cultivo con antibiograma. La telerradiografía de tórax por lo general es normal y tiene utilidad en el diagnóstico diferencial con otros trastornos.

El diagnóstico diferencial se hará con bronquitis crónica agudizada, asma bronquial y neumonía.

TRATAMIENTO

Consta sobre todo de medidas generales, como reposo, ingestión abundante de líquidos y analgésicos. Si se orienta a una complicación bacteriana, se tratará con antibióticos según el agente etiológico; como los más frecuentes son los grampositivos, en más de 65 % de los casos se administra eritromicina (500 mg c/6 h), tetraciclina (500 mg c/6 h) o amoxicilina (500 mg c/8 h) durante 10 días; o bien trimetoprim con sulfametoxazol y cefalosporinas, o loracarbef (integrante de los carbamazepam del grupo de los betalactámicos) en dosis de 200 o 400 mg dos veces al día. También se puede tratar con ampicilina. En caso de broncospasmo pueden utilizarse agonistas beta, como salbutamol, en dosis dependientes de la vía: en aerosol, 200 µg cuatro veces al día; subcutáneo o intramuscular, 50 µg cada cuatro horas. En caso de taquicardia severa o falta de respuesta se puede utilizar sulfato de magnesio (3 g en infusión de 20 minutos hasta cada ocho horas).

El diagnóstico debe basarse en el cuadro clínico. La placa de tórax por lo general es normal. Pueden encontrarse leucocitosis con neutrofilia

PROFILAXIS

Consiste en evitar exposición al humo del cigarro, al ambiente contaminado y a cambios bruscos de temperatura.

LECTURAS RECOMENDADAS

Ayres JG, Noah ND, Fleming DM. Incidence of episodes of acute asthma and acute bronchitis in general practice. *BJ Gen Pract* 1993;43:361-4.

WukkarHD. Acute bronchitis: results of US and European trials of antibiotic therapy. *AmJMed* 1992;92:53S-56S.

139 ■ Bronquitis crónica

*Virginia Sánchez Hernández
Norberto J. Flores Díaz*

DEFINICIÓN

Según la definición clínica formulada en el Simposio de CIBA de 1958, es la presencia de tos productiva durante tres meses al año por dos años consecutivos.

Bronquitis significa la presencia de tos productiva durante tres meses al año por dos años consecutivos

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La evolución espontánea de la bronquitis crónica ha cambiado mucho en los últimos 30 años. Cerca de 20% de los varones adultos tienen bronquitis crónica y sólo una minoría presenta cuadro subclínico, lo que se debe a la supervivencia, el tabaquismo y el tipo de empleo. Este trastorno afecta más a varones que a mujeres, aunque la incidencia en estas últimas ha aumentado por incremento del tabaquismo. La mayoría de los pacientes con bronquitis crónica también presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (término genérico para trastornos que complican la obstrucción de las vías respiratorias de manera crónica) que incluye asma, enfisema y bronquitis crónica. La experiencia en la atención médica primaria y en servicios de urgencia indica que la bronquitis crónica es una de las enfermedades más comunes.

La historia natural de la bronquitis crónica ha cambiado mucho en los últimos 30 años y la padecen cerca de 20% de los varones adultos

CAUSAS Y PATOGENIA

La causa más importante de bronquitis crónica es el humo del cigarrillo, que estimula la hipersecreción de moco; la frecuencia de síntomas respiratorios es proporcional a la profundidad de la inhalación. El humo irrita el epitelio e hipertrofia las glándulas de la mucosa bronquial y de las células caliciformes, además de producir moco excesivo. La inhibición de la actividad de los cilios por el humo y la actividad de los macrófagos alveolares impiden el drenaje del árbol bronquial, lo que permite acumulación de secreciones y facilita la infección.

Según la cantidad de humo y bióxido de azufre presentes en la atmósfera, la contaminación ambiental aumenta la resistencia al flujo aéreo con broncospasmo, provoca alteraciones en la actividad ciliar y edema, y agrava la bronquitis ya existente.

La contaminación laboral ocasiona aumento de la morbilidad en personas expuestas a polvos o gases industriales, o bien en trabajadores de industrias de asbesto y de ciertos plásticos, en mineros y alfareros.

Las causas de bronquitis crónica son humo de cigarrillo; contaminación ambiental y laboral y cambios de clima

El humo irrita el epitelio e hipertrofia las glándulas de la mucosa bronquial y de las células caliciformes, además de producir moco excesivo

La hipersecreción de moco favorece la proliferación de bacterias. El virus de la influenza tipo A o B, de parainfluenza 1 a 3, el adenovirus y el virus sincitial respiratorio inician hasta 25% de los procesos, que pueden continuar con infección bacteriana por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, estreptococo hemolítico alfa y *Chlamydia pneumoniae*.

En ocasiones, el clima exagera el proceso infeccioso por inhalación de aire frío, que puede aumentar la resistencia al flujo. Además, los cambios bruscos de temperatura y humedad favorecen las infecciones respiratorias por reducción de las defensas.

Hay tres entidades definidas que se sobreponen: bronquitis crónica simple, bronquitis mucopurulenta crónica o recurrente y bronquitis obstructiva crónica.

FISIOPATOLOGIA

En las vías respiratorias periféricas pequeñas (menores de 2 mm de diámetro) de los fumadores ocurren cambios morfológicos que provocan inflamación y acumulación de macrófagos. Los cambios inflamatorios en estas vías son de importancia considerable y puede haber pérdida de células ciliares y claras, con retardo del aclaramiento mucociliar que suele predisponer a infección respiratoria en los fumadores e incrementar la viscosidad del moco. El tabaquismo causa lesión al epitelio en forma directa, quizá por reacciones oxidativas que degradan la matriz de las proteínas pulmonares y estimulan la acumulación de macrófagos alveolares en leucocitos neutrofílicos polimorfonucleares del parénquima pulmonar. Los polimorfonucleares producen metabolitos de ácido araquidónico que incluyen leucotrienos, los cuales causan broncoconstricción e incrementan la permeabilidad vascular.

La importancia de la infección en la patogenia de la bronquitis crónica es poco clara. Los pacientes con bronquitis crónica tienen bacterias en vías respiratorias, pero es imposible determinar si éstas causan daño o simplemente colonizan una vía respiratoria dañada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes son fumadores y exfumadores con tos y expectoración blanquecina, adherente y fiebre, así como sibilancias y disnea

La historia clínica, que es el elemento más importante en la evaluación de la bronquitis crónica, puede proporcionar la clave etiológica. La mayoría de los pacientes son fumadores y exfumadores con historia de tabaquismo importante entre el quinto y el sexto decenios de vida, así como otros factores de exposición ocupacional o ambiental a toxinas o contaminantes, enfermedades respiratorias en la infancia, alergias, asma y antecedentes familiares de enfermedad pulmonar. El inicio es insidioso; la tos y la expectoración son de predominio matutino y después se vuelven continuas durante el día; la expectoración es blanca, adherente, mucosa o gris por el humo del tabaco y la contaminación atmosférica. Al exacerbarse en invierno por la contaminación ambiental y los cambios de temperatura y humedad, la expectoración se vuelve purulenta o hemoptoica.

Puede haber fiebre y sibilancias, y ocurre disnea o se acentúa si ya existía. En la exploración física se advierten signos de apariencia pletórica, cianosis labial, disnea, polipnea, participación de los músculos accesorios de la respiración, ingurgitación yugular, taquicardia, hepatomegalia y edema, que son datos de insuficiencia cardíaca derecha; suele ocurrir anasarca, con respiración débil y espiración prolongada; hay sibilancias bilaterales, y en la exacerbación aparecen estertores broncoalveolares, sobre todo en las regiones subescapulares. En el cuadro 139-1 se ofrece una clasificación de la bronquitis crónica con exacerbación aguda según su gravedad, realizada a partir de una comparación internacional.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La biometría hemática muestra policitemia secundaria a hipoxia; si hay infección, puede presentarse leucocitosis con neutrofilia. El examen de expectoración está indicado

Cuadro 139-1. Clasificación de la gravedad de la bronquitis crónica con exacerbación aguda

Gravedad	Estado previo	Definición de la exacerbación
Estadio 1	Hipersecreción de moco simple	Traqueobronquitis aguda en pacientes sanos previamente
Estadio 2	Bronquitis crónica simple de 2 a 3 años de evolución de tos y esputo durante 2 a 3 meses por año	Incremento agudo en: a. Disnea b. Volumen de esputo c. Esputo purulento
Estadio 3	Bronquitis crónica complicada	Además de los datos del estadio 2: a. >4 eventos en años previos b. Comorbilidad c. > 10 años de historia de bronquitis crónica

Tomado de: Ball P, Make B. Chest 1998; 113:199S-240S.

en la bronquitis crónica en fase de agudización. Se realiza tinción de Gram para orientar el tratamiento en forma rápida y se solicita cultivo con antibiograma.

La prueba de función respiratoria en fase inicial puede ser normal; después se advierte patrón obstructivo por combinación de varios factores.

La radiografía de tórax puede ser normal en 20 a 50% de los pacientes. Puede encontrarse sobredistensión, presencia de sombras tubulares con refuerzo de la trama vascular y anomalías broncográficas. En 50% de las broncografías puede observarse diverticulosis bronquial por hipertrofia de las glándulas mucosas, con aumento de tamaño de los cuellos y entrada del medio de contraste con opacificación de los conductos.

La radiografía de tórax puede ser normal en 20 a 50% de los pacientes; puede haber sobredistensión, presencia de sombras tubulares con refuerzo de la trama vascular y anomalías broncográficas

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se hace con bronquitis aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada, asma bronquial, tuberculosis pulmonar, neumonía y cáncer pulmonar.

PROFILAXIS

Se fundamenta en la suspensión del tabaquismo, la cual disminuye la hiperreactividad y la colonización bacteriana, ya que debe eliminarse el estímulo inflamatorio para que haya mejoría. La adicción a la nicotina se puede tratar mediante el sistema transdérmico de nicotina. También han de suprimirse otras causas de irritación inhalatoria, como exposición a polvos industriales, alérgenos o aire contaminado. Los pacientes deben evitar cambios de temperatura, y si es posible cambiar su residencia a un ambiente aceptable. Aún es controvertido el uso de la vacuna polivalente de neumococo (Pneumovax 23, Pneu-Inmune 23), ya que no hay datos que sugieran sus beneficios en la bronquitis crónica, incluso para prevenir neumonía o exacerbaciones de bronquitis. Con la vacuna del virus de la influenza se ha observado reducción de la enfermedad en vías respiratorias inferiores, así como de la colonización bacteriana posviral del árbol traqueobronquial; la relación riesgo-beneficio es favorable.

La profilaxis consiste en suspensión del tabaquismo; disminuir la hiperreactividad bronquial y la colonización bacteriana; evitar exposición a polvos industriales y cambios de temperatura

COMPLICACIONES

Consisten en exacerbación de la bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica que ocasiona enfisema pulmonar.

TRATAMIENTO

Está encaminado a la fase en que se encuentre la bronquitis crónica. Si hay broncospasmo por hiperreactividad bronquial se administran broncodilatadores (la vía óptima es por inhalación, que brinda mejores beneficios terapéuticos con efectos no pulmonares

Cuadro 139-2. Propuesta de tratamiento de la bronquitis crónica según el agente etiológico

	Estado clínico	Criterios/factores de riesgo	Patógenos más frecuentes	Tratamiento
1	Traquebronquitis aguda	Sin enfermedad estructural subyacente	Virus	Ninguno; considerar el uso de macrólidos
2	Bronquitis crónica simple	VEF, > 50%, incremento de de esputo purulento (posible resistencia a beta-lactámicos)	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Aminopenicilina
3	Bronquitis crónica complicada	Clase 2, además de cualquiera: VEF, > 50%, edad avanzada, >4 exacerbaciones/año, comorbilidad significativa	Los mismos del anterior (es común la resistencia a beta-lactámicos)	Quinolona, penicilina más inhibidor de beta-lactamasa, cefalosporinas de segunda o tercera generación, macrólidos de segunda generación
4	Infección bronquial crónica	Clase 3 más esputo continuo todo el año	Los mismos más enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloxacina

Tomado de Chest 1997;11 2(3): 10S-31S. (VEF,: volumen espiratorio forzado en 1 s.)

mínimos). El bromuro de ipratropio es un broncodilatador lipofílico que es poco absorbido por la mucosa y tiene acción prolongada con dos a cuatro disparos cuatro veces al día. En caso de que el bromuro de ipratropio no funcione, también son eficaces los agonistas beta selectivos, como el salbutamol (dos disparos cada seis horas). La teofilina en dosis de 400 a 600 mg/día por vía oral se emplea en la terapéutica de mantenimiento y para tratar exacerbaciones de bronquitis crónica. Los agentes inflamatorios, como los esteroides, están indicados en broncospasmo grave, y los esteroides orales en pacientes estables. Los esteroides inhalados beclometasona, triamcinolona y flunisolida se administran en dosis de dos a cuatro disparos dos veces al día. Para mantenimiento se utiliza prednisona en dosis de 40 mg/día durante dos semanas.

Los antimicrobianos se administran en caso de diplococos grampositivos; se recomienda amoxicilina (500 mg c/8 h), eritromicina (500 mg c/6 h), trimetoprim con sulfametoxazol (160/800 mg c/12 h durante 10 días). En caso de gramnegativos debe utilizarse amoxicilina, trimetoprim con sulfametoxazol o doxiciclina (100 mg c/6 h); también puede emplearse cefaclor, cefixima, ofloxacina o claritromicina. En el cuadro 139-2 se ofrece una propuesta para la terapéutica farmacológica de acuerdo con el agente etiológico.

REHABILITACIÓN

La rehabilitación incluye ejercicios de acondicionamiento, entrenamiento de la musculatura respiratoria, reentrenamiento respiratorio y técnicas de conservación de energía

Los programas de rehabilitación se orientan a diversos factores que pueden contribuir a la disnea, como mecánica pulmonar anormal, fatiga respiratoria, estado nutricional deficiente, percepción anormal de disnea y suspensión del tabaquismo; comprenden ejercicios generales de acondicionamiento, entrenamiento de la musculatura respiratoria, reentrenamiento de la respiración y técnicas de conservación de energía que pueden mejorar la tolerancia al ejercicio.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Ball P, Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis. An international comparison. Chest 1998;113:199S-240S.
- Fishwick D. Chronic bronchitis, shortness of breath, and airway obstruction by occupation in New Zealand. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1440-1446.
- Griffith DE, Kronenberg RS. Treatment of chronic bronchitis. Postgr Med 1993;94:93-100.
- Grossman RF. Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 1997; 112L3-10S-313S.
- Grossman RF. Inflammatory cell in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1633-9.
- Kronenberg RS, Griffith DE. Evaluation of chronic bronchitis. Postgr Med 1993;94:84-90.

- Orcel B, Delclaux B, Baud M, Derenne JP. Oral immunization with bacterial extract for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1994;7:446-52.
- Riise GC. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: A target for N-acetylcysteine therapy? *Eur Respir J* 1994;7:94.
- Saetta M. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1633-3.
- Wilson R, Wilson C. Defining subsets of patients with chronic bronchitis. *Chest* 1997;112:303S-309S.

140 ■ Enfisema pulmonar

*Antonio Cruz Estrada
Francisco Moreno Rodríguez
Julián Espinosa Rey*

DEFINICIÓN

El enfisema pulmonar es un daño pulmonar irreversible con agrandamiento permanente de los espacios respiratorios distales al bronquiolo terminal y destrucción de las paredes alveolares, sin fibrosis previa. Implica un aspecto anatomopatológico y una respuesta estereotipada a diversos mecanismos de lesión pulmonar.

Consiste en daño pulmonar irreversible, con agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal

HISTORIA NATURAL

Hay diversas formas de enfisema y diferentes causas. Independientemente del origen se identifican tres fases: la primera incluye factores de riesgo con pruebas de función pulmonar normales; en la segunda hay alteración obstructiva de vías respiratorias periféricas y luego de las vías de mayor calibre (disminución del VEF, y aumento del volumen residual); en la tercera, la alteración de la ventilación es progresiva con enfisema evidente. Durante la interurrencia de procesos infecciosos, o al final de su evolución, se observa insuficiencia cardíaca derecha. Los principales factores de riesgo son: a) tabaquismo (los fumadores tienen 10 veces más incidencia de mortalidad por enfermedad pulmonar obstructiva crónica que los no fumadores); b) deficiencia del inhibidor de proteasas alfa₁ (antitripsina alfa₁) y antielastasa en homocigotos con fenotipo ZZ; c) infecciones intercurrentes de vías respiratorias, y d) inhalación de irritantes (como ozono o cadmio).

Los factores de riesgo son tabaquismo, deficiencia de antitripsina alfa₁, infecciones intercurrentes e inhalación de irritantes

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Hay picos de incidencia durante el quinto y séptimo decenios de vida. Se estima que en Estados Unidos hay 50 millones de fumadores y 14 millones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La afección morfológica del enfisema predomina sobre la sintomática, lo que dificulta el diagnóstico temprano.

Hay mayor incidencia entre el quinto y el sexto decenios de vida

FISIOPATOLOGIA

Se consideran los siguientes mecanismos:

- a. Tabaquismo: condiciona producción de moco y alteración ciliar; predispone a infecciones y broncoconstricción (aumento de resistencia de las vías respiratorias); dismi-

En su mecanismo intervienen tabaquismo, deficiencia de antitripsina alfa₁, infecciones intercurrentes, inhalación de irritantes, hiperoxia

nuye la función de los macrófagos alveolares; incrementa la acción de elastasa de los polimorfonucleares (50% de la actividad elastolítica de los fumadores se atribuye a metaloproteinasas), y disminuye la actividad de antiproteasas pulmonares mediante oxidantes inducidos por el humo.

- b. Deficiencia de antitripsina alfa₁ a 2% de los enfisemas son familiares y congénitos. La antitripsina alfa, es una glucoproteína (PM = 54 000) secretada por el hígado con propiedades antiproteolíticas (anti-elastasa por su residuo 358 de metionina). El gen de la antitripsina alfa, se localiza en el brazo largo del cromosoma 14 (ya fue secuenciado y clonado). Los polimorfonucleares y los macrófagos pulmonares liberan elastasa, por lo común inhibida por antitripsina alfa; la deficiencia de ésta impide el entrecruzamiento de fibras elásticas. De los 75 alelos diferentes para las variantes de antitripsina alfa, 10 a 15 se asocian a deficiencia notable de la enzima; la variedad más común es el alelo Z (producido por sustitución de un residuo Usina por un ácido glutámico en posición 342 de la molécula); hasta 95% de los casos de deficiencia intensa se reconocen clínicamente. Los genotipos de antitripsina alfa (sistema Pi) son el homocigoto MM (normal); el ZZ (deficitario para antitripsina alfa), y el heterocigoto MZ (deficiencia parcial). El valor normal es de 180 a 200 mg/100 cm³ o de 20 a 53 μ mol/L; cifras menores a 80 mg (11 μ mol) dan lugar a enfisema. Los homocigotos ZZ deben evitar el tabaquismo, ya que produce enfisema a edades tempranas. La deficiencia de la enzima disminuye la defensa de antiproteasas contra la inflamación de vías aéreas y las hace más susceptibles al desarrollo de asma alérgica. La macroglobulina alfa₂ (PM = 800 000), otra enzima que une elastasa, se observa en el pulmón cuando hay aumento de la permeabilidad capilar. Hay otros inhibidores endógenos de proteasas en el pulmón, como el inhibidor estable en ácido de bajo peso molecular. Los macrófagos alveolares (de localización centroacinar) secretan metaloproteasa y serinproteasa, catepsinas B, D, L y S, gelatinasas A y B, y collagenasa intersticial.
- c. Infecciones: refuerzan los factores de daño de vías respiratorias y descompensan el cor pulmonale.
- d. Inhalación de irritantes: SO₂ (aumenta la resistencia de vías respiratorias), ozono (irritante) y cadmio del humo de tabaco (condiciona afección centrolobulillar), entre otros.
- e. Varios: hiperoxia (agrandamiento alveolar por desequilibrio de elementos conectivos), inanición (en estudios en animales, disminución del número de alveolos y fibras elásticas y colágenas, sin relación con elastasa de polimorfonucleares).

Desde el punto de vista patogénico, el enfisema depende de lesiones de hipoplasia, atrofia, sobreinsuflación y destrucción.

TIPOS DE ENFISEMA

Los tipos de enfisema son centrilobulillar (el más frecuente), panlobulillar, periacinar y paracicatrizaral

Centrilobulillar. Es el más frecuente. Afecta la porción central del ácino y de los lóbulos superiores. Se relaciona con tabaquismo y bronquitis crónica.

Panlobulillar. Abarca todos los espacios respiratorios, desde bronquiolos terminales hasta zonas basales; se relaciona con deficiencia de antitripsina alfa.

Periacinar o paraseptal. Es subpleural o se presenta a lo largo del tejido conjuntivo septal en la periferia del ácino.

Paracicatrizaral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sujeto adelgazado, ansioso, de 50 a 75 años de edad (promedio, 50 años para déficit de antitripsina alfa, y 60 a 70 años cuando no lo hay), que respira con los músculos accesorios, con poca cianosis (en relación con el paciente de bronquitis crónica). Los síntomas inician con disnea progresiva e incapacitante (poca tos y expectoración), síndrome de rarefacción pulmonar, corazón en gota (radiografía inicial) y cor pulmonale terminal. Es el soplador rosado o tipo A de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ca. En casos de deficiencia de antitripsina alfa, el tiempo estimado entre el inicio de los síntomas (disnea) y el diagnóstico es de 7.2 años.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Pruebas de función pulmonar

Disminución de VEF, (menos de 65% del esperado ocasiona limitación importante) (el VEF, detecta sólo vías respiratorias mayores de 2 cm), capacidad vital (CV) y VEF/CV, con aumento de volumen residual (VR), capacidad residual funcional (CRF) y capacidad pulmonar total (CPT). Menor soporte elástico de vías respiratorias. Gasometría inicial con hiperventilación alveolar e hipoxemia tardía con insuficiencia ventilatoria crónica.

Los auxiliares de diagnóstico de enfisema consisten en pruebas de función pulmonar; disminución de VEF, CV y VEF/CV, aumento de VR, CRF y CPT; placa simple de tórax o tomografía axial computada de alta resolución

Estudios radiográficos

Placas simples (sensibilidad de 65 a 80%) con translucidez, abatislento del diafragma, disminución periférica de vascularidad, corazón en gota o cardiomegalia tardía.

En ocasiones, la distensión persistente de grandes bulas en el enfisema buloso, seguida de neumotorax espontáneo, origina atelectasias que desde el punto de vista radiográfico pueden sugerir neoplasias, por lo que mejor debe hacerse diagnóstico diferencial con tomografía axial computada que con radiografía simple.

La tomografía axial computada de alta resolución con técnicas dinámicas para cualquier fase del ciclo respiratorio permite observar también vías respiratorias pequeñas; tiene resolución hasta de 0.5 mm, mejor correlación que la prueba de función pulmonar y sensibilidad de 96%, aunque es costosa. También es útil la resonancia magnética nuclear, cuyo inconveniente es el alto costo.

Exámenes de laboratorio

Déficit de antitripsina alfa: determinación sérica y del genotipo; elastasa libre en lavados bronquiales; prueba sérica mediante ELISA (sensibilidad de 91 % y especificidad de 65%, marcador de degradación de elastina) o prueba urinaria.

DIAGNOSTICO

Si hay factores de riesgo más disnea y síndrome de rarefacción con tórax en tonel se deben realizar pruebas de función pulmonar y radiografías simples; los resultados positivos confirman el diagnóstico. Los factores causales específicos, aunados a las pruebas de déficit de antitripsina alfa, (si se requieren), y la tomografía axial computada determinan el tipo de enfisema. El diagnóstico preciso es anatomopatológico.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Hay que descartar bronquitis crónica asociada (enfermedad pulmonar obstructiva crónica mixta) y otras causas de neumopatía crónica con disnea (restrictivas, intersticiales, con frecuencia neumoconiosis).

TRATAMIENTO

Debe ser integral e incluir apoyo nutricional, psicológico, ejercicios y fisioterapia respiratoria, terapia ocupacional, medicamentos y oxígeno.

Los broncodilatadores (beta₂ selectivos, anticolinérgicos y metilxantinas) mejoran el movimiento ciliar, la contracción diafragmática, la respuesta ventilatoria a la hipoxe-

Se requiere terapéutica integral con broncodilatadores, oxígeno, antibióticos (si se requieren), tratamiento de cor pulmonale y poliglobulia, hipertensión pulmonar y deficiencia de antitripsina alfa.

El tratamiento quirúrgico está conformado por drenaje de grandes bulas o bulectomía; reducción de volúmenes pulmonares por esternotomía o toracoscopia; trasplante pulmonar

mía y la función cardíaca, y disminuyen la hipertensión pulmonar; de preferencia se administran inhalados y con espaciadores.

La oxigenoterapia debe ser continua, en bajos flujos, y aplicarse cuando menos durante 18 horas al día. Si se requiere, deben administrarse antibióticos y expectorantes. También deben tratarse el cor pulmonale crónico, la poliglobulia, la hipertensión pulmonar y las agudizaciones en la insuficiencia respiratoria, así como el déficit de antitripsina alfa, con antitripsina alfa, humana purificada por ingeniería genética (mutantes resistentes a oxidación en *E. coli* o transformación genética vía vector viral), inhibidores de la elastasa (las clorometilcetonas son tóxicas) o inhibidores de las proteínas leucocitarias.

El tratamiento quirúrgico del enfisema consiste en:

- Las grandes bulas (con frecuencia periféricas o de lóbulos superiores) pueden tratarse mediante drenaje por toracotomía a tórax cerrado o bulectomía.
- Reducción de volúmenes pulmonares (20 a 30%) mediante esternotomía o toracoscopia (unilateral, bilateral o secuencial); la resección del pulmón distendido no funcional permite la reexpansión del pulmón comprimido potencialmente funcional y mejora la elasticidad de las paredes bronquiolares colapsadas, así como la movilidad de tórax y diafragma. La enfermedad coronaria puede complicar el perioperatorio, por lo que se sugiere realizar coronariografía previa.
- Trasplante de pulmón en enfisemas severos. Sin embargo, la mejoría funcional aún no supera los dos años posteriores al procedimiento.

REHABILITACIÓN

La rehabilitación incluye reeducación respiratoria y entrenamiento para el ejercicio, así como terapia física y ocupacional

Reeducación respiratoria diafragmática, entrenamiento para el ejercicio, terapia psicológica y ocupacional. Tratamiento de la depresión vinculada.

PROFILAXIS

Las medidas profilácticas consisten en no fumar ni exponerse a contaminantes; evitar infecciones; consejo genético en déficit de antitripsina alfa; uso de filtros de aire; apoyo nutricional

Se recomiendan las siguientes medidas profilácticas: a) no fumar ni exponerse a contaminantes; b) evitar infecciones; c) consejo genético en déficit de antitripsina alfa; d) uso de filtros de aire, y e) apoyo nutricional.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Infecciones (*Haemophilus*, *Moraxella*, estreptococo), poliglobulia (tratamiento con oxígeno continuo, hemodilución), cor pulmonale (terapéutica con vasodilatadores, uso cauto de diuréticos y digitálicos) e insuficiencia respiratoria crónica con agudización o sin ella. Las secuelas son graves por el deterioro de la función respiratoria, que limita la actividad diaria y productiva del enfermo.

PRONOSTICO

Depende del grado de limitación del flujo por VEF₁, de la edad en que esa determinación se vuelve anormal y si ya hay cardiopatía con poliglobulia secundaria.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bae KT. Patients with emphysema: quantitative CT analysis before and after lung volume reduction surgery. *Radiology* 1997;203:705-14.
- Edén E. Atopy asthma, and emphysema in patients with severe alpha 1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Care Med* 1997;156:68-74.
- Gierada DS. Pseudomass due to atelectasis in patients with severe bullous emphysema. *AJR* 1997;168:85-92.

- Keller CA. Histopathologic diagnosis made in lung tissue resected from patients with severe emphysema undergoing lung volume reduction surgery. *Chest* 1997;111:941-7.
- Mitchell RS. Clinical features and natural history of severe alpha 1 antitrypsin deficiency. *Chest* 1997;123(supl 1):8S.
- Naef AP. History of emphysema surgery. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1506-8.
- Thurnheer R. Coronary artery disease in patients undergoing lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1997;112:122-8.

141 ■ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

*José F. González Martínez
Julián Espinosa Rey
Joaquín López Barcena*

DEFINICIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la presencia de oclusión crónica al flujo aéreo, por lo general progresiva, que puede acompañarse de hiperreactividad bronquial. Su característica principal es la alteración funcional, representada por descenso de los flujos aéreos espiratorios que puede deberse tanto a obstrucción bronquial como a pérdida de la elasticidad pulmonar.

En su origen multifactorial concurren tanto factores de tipo ambiental como defectos de la respuesta del organismo a la agresión. Los datos epidemiológicos señalan sin lugar a dudas que el tabaco es su principal agente causal, aunque hay otros medios; por ejemplo, exposición a gases irritantes, como NO₂ (óxido nitroso) y SO₂ (óxido sulfúrico); asimismo, ambientes demasiado pulvigenos o alérgicos que condicionan la aparición de enfermedades que generan el síndrome, constituido sobre todo por asma, bronquitis, bronquiolitis crónica y enfisema.

La característica principal de la EPOC es la alteración funcional, representada por descenso de los flujos aéreos espiratorios que puede deberse tanto a obstrucción bronquial como a pérdida de la elasticidad pulmonar

Los datos epidemiológicos señalan, sin lugar a dudas, que el tabaco es el principal agente causal de la enfermedad, aunque hay otros medios, como exposición a gases irritantes

PATOGENIA

Los gases y demás sustancias que contiene el humo del cigarrillo son irritantes y tienen capacidad oxidativa cuando reaccionan con el agua en la superficie de las vías respiratorias, de tal forma que al depositarse en éstas provocan inflamación localizada. Como la mayor parte son partículas de poca masa, alcanzan las porciones más periféricas del árbol bronquial (límitrofes con el territorio alveolar), y provocan inflamación y bronquiolitis; la consecuencia es destrucción, distorsión y obliteración que dificultan el reflujo de aire a través de esta zona y condicionan la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas.

Esta inflamación alcanza también a los alveolos contiguos, donde los macrófagos y polimorfonucleares producen elastasas, cuya acción proteolítica, junto con peróxidos y otros radicales libres, ocasiona mayor afluencia de células inflamatorias; éstas rompen el equilibrio entre proteasas y antiproteasas a favor de las primeras y generan destrucción de fibras elásticas que constituyen el esqueleto proteínico del pulmón.

La destrucción de fibras elásticas y colágenas del pulmón da lugar a pérdida de las características elásticas, que aunada a las alteraciones de las vías respiratorias y a la destrucción de las paredes alveolares provoca reducción del lecho vascular pulmonar. En consecuencia, el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica genera profundas alteraciones en la relación ventilación/perfusión, y por tanto falla del intercambio gaseoso.

Los gases y demás sustancias que contiene el humo del cigarrillo son irritantes y tienen capacidad oxidativa cuando reaccionan con el agua en la superficie de las vías respiratorias, de tal forma que al depositarse en éstas provocan inflamación localizada

La destrucción de fibras elásticas y colágenas del pulmón ocasiona pérdida de sus características elásticas, que aunada a las alteraciones de las vías respiratorias y a la destrucción de las paredes alveolares provoca reducción del lecho vascular pulmonar

La hipoxia alveolar ejerce una acción vasoconstrictora en los capilares pulmonares y produce hipertensión arterial pulmonar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNOSTICO

La bronquitis crónica es el padecimiento que con mayor frecuencia produce EPOC; su definición clínica es hipersecreción de moco que ocasiona tos productiva por lo menos (tres meses al año durante dos años consecutivos)

Las principales manifestaciones clínicas de este tipo de trastornos son tos, expectoración y disnea de evolución crónica; sin embargo, estos síntomas aparecen cuando la alteración funcional es importante y la enfermedad ya se estableció.

El antecedente de tabaquismo, la hipersecreción bronquial y los episodios de bronquitis (que por lo general se presentan en épocas de frío y en su mayor parte son provocados por virus, micoplasma, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*) son característicos de esta alteración. En estadios avanzados, estos cuadros agravan la insuficiencia respiratoria subyacente con descompensación hemodinámica del hemocardio derecho e insuficiencia cardíaca congestiva.

La aparición de disnea de esfuerzo indica gravedad y progresión de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Hay reducción característica del flujo aéreo por estrechamiento de la luz bronquial y lentitud en la eliminación del aire durante la espiración forzada máxima, lo cual se traduce en VEF₁ anormalmente bajo. Las pruebas de función respiratoria sólo evalúan la obstrucción del flujo aéreo en vías respiratorias de tamaño relativamente grande (mayores de 2 mm de diámetro), por lo que pueden resultar normales ante la lesión de vías respiratorias más pequeñas (es decir, periféricas), y lo mismo puede ocurrir en etapas iniciales de la afección bronquial.

La gasometría arterial se altera después de la espirometría; indica el estado del intercambio de oxígeno y la existencia o inexistencia de retención de anhídrido carbónico (lo que implica ventilación alveolar insuficiente), así como el estado de equilibrio acidobásico.

En la radiografía se pueden observar dos tipos de imagen: a) aumento del espacio retrosternal, hiperclaridad pulmonar, aumento de los espacios intercostales y disminución de los perfiles vasculares, y b) aumento de la silueta cardíaca, signos de hipertensión arterial, e incremento de la imagen vascular y del grosor de los vasos pulmonares.

La gasometría arterial se altera después de la espirometría; indica el estado del intercambio de oxígeno y la existencia o inexistencia de retención de anhídrido carbónico, así como el estado de equilibrio acidobásico

TRATAMIENTO

Medidas generales

Se ha demostrado que en sujetos fumadores y que tienen EPOC, dejar este hábito reduce la velocidad con que se deteriora la función pulmonar

Es fundamental que tanto el paciente como su familia comprendan las implicaciones de la EPOC, ya que el primero tendrá que modificar algunos de sus hábitos para impedir que la enfermedad progrese con mayor rapidez. En este sentido, hay que enfatizar la importancia de abandonar el tabaquismo; se ha demostrado que en sujetos fumadores que tienen EPOC, dejar este hábito reduce la velocidad con que se deteriora la función pulmonar.

Hay distintos grados de acción contra el tabaquismo, que van desde la recomendación hasta las terapias de grupo y el tratamiento farmacológico con nicotina en chicles o parches. En general, el tratamiento sustitutivo con nicotina dura tres meses con reducción progresiva de la dosis. Los efectos secundarios más frecuentes son cefaleas, síntomas gripales, dismenorrea e insomnio.

Inmunización

Es recomendable la administración anual de vacunas antigripales, ya que disminuyen hasta 50% la morbilidad relacionada con gripe.

Aunque todavía es necesario reunir mayor experiencia con relación a las vacunas antineumocócicas, se debe recomendar su uso en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Es recomendable la administración anual de vacunas antigripales, ya que disminuyen hasta 50% la morbilidad relacionada con gripe

Tratamiento farmacológico

Los objetivos del tratamiento farmacológico consisten en inducir broncodilatación, disminuir la reacción inflamatoria y facilitar la expectoración

Los objetivos del tratamiento farmacológico son: a) inducir broncodilatación; b) disminuir la reacción inflamatoria, y c) facilitar la expectoración.

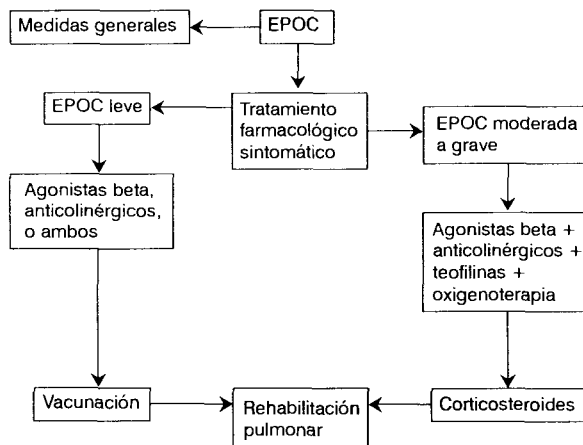


Fig. 141-1. Esquema de tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

No hay pruebas de que el tratamiento farmacológico precoz y regular altere el progreso de la EPOC; por ello conviene reservarlo para enfermos sintomáticos, o para aquellos que aún están asintomáticos y que presentan importante repercusión funcional o del intercambio gaseoso.

Broncodilatadores

Hay tres tipos de broncodilatadores disponibles: agonistas beta, fármacos anticolinérgicos y metilxantinas.

Antiinflamatorios

En contraste con su valor en el tratamiento del asma, la función de los corticosteroides en la EPOC es menos clara. Los estudios realizados en este sentido arrojan resultados contradictorios.

Reducción y movilización de secreciones

En la mayoría de los enfermos con EPOC aumenta la producción de moco, lo que puede favorecer el desarrollo de infecciones y daño pulmonar (fig. 141-1).

LECTURAS RECOMENDADAS

- Borrón W, de Boisblanc BP. Steroid therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4(2):61-5.
- Dev D, Wallace E, Samkaran R, Cunniffe J. Value of C reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998;92(4):664-7.
- Fabbri L, Caramori G, Beghe B, Papi A, Ciaccia A. Chronic obstructive pulmonary disease international guidelines. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4(2):76-84.
- Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL. Survival experience of the population needing hospital treatment for asthma or COPD at Age 50-54 years. *Respir Med* 1998;92(3):568-72.
- Madison JM, Irwin RS. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998;325(8126):467-73.
- Nava S. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79(7):849-54.
- Rossinen J, Parenen J, Stenius AB, Nieminen MS. Salbutamol inhalation has no effect of myocardial aschaemia, arrhythmias and heart rate variability in patients with coronary artery disease plus asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *J Intern Med* 1998;243(5):361-6.
- Soler N, Torres A, Bronchi L, et al. Microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1498-505.

142 ■ Insuficiencia respiratoria aguda

*f. Humberto Arcos Correa
Julián Espinosa Rey
Joaquín López Barcena*

DEFINICIÓN

El término implica incapacidad del aparato respiratorio para mantener de manera adecuada el intercambio gaseoso, el envío de oxígeno a los tejidos y la remoción de bióxido de carbono. Los principales mecanismos involucrados son: *a)* transferencia de oxígeno a través de los alveolos; *b)* transporte hacia los tejidos por el gasto cardíaco, y *c)* remoción de bióxido de carbono de la sangre a los alveolos, con la consiguiente exhalación hacia el ambiente. Cuando falla cualquiera de estos procesos se puede originar insuficiencia respiratoria aguda con disminución de la PaO_2 y aumento o estabilidad de la PaCO_2 ; por lo tanto, es fundamental efectuar la determinación de gases sanguíneos arteriales. En la ciudad de México, una PaO_2 de 55 mmHg o menor y una PaCO_2 de 50 mmHg o mayor indican insuficiencia respiratoria aguda.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La suma de causas de este síndrome lo convierte en uno de los más frecuentes en todos los centros hospitalarios del mundo. Sin embargo, se desconoce su incidencia exacta, ya que los casos de unidades de cuidados intensivos y de otros servicios de hospitalización se informan en series muy diferentes. Otra cantidad significativa de individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística o fibrosis pulmonar fallecen en sus hogares. El aumento del tabaquismo, con la consiguiente elevación de enfermedades pulmonares, podría servir de parámetro para predecir la mayor frecuencia de este padecimiento.

FISIOPATOLOGIA

La insuficiencia respiratoria aguda se clasifica en hipóxica/hipercápnica (más frecuente en pacientes con enfermedad pulmonar crónica previa) e hipóxica/hipocápnica o normocápnica (más común en individuos que presentan daño pulmonar agudo)

La insuficiencia respiratoria aguda se clasifica en dos grandes grupos: hipóxica/hipercápnica e hipóxica/hipocápnica o normocápnica.

Hipóxica/hipercápnica

Es más frecuente en pacientes con enfermedad pulmonar crónica previa, en sujetos con enfermedades neuromusculares o en casos de sobredosis de fármacos. La causa primaria es la hiperventilación alveolar, que puede sobreponerse en áreas con desequilibrio de ventilación/perfusión.

Hipóxica/hipocápnica o normocápnica

El desequilibrio de ventilación/perfusión y el aumento de cortocircuitos constituyen la causa de hipoxia en estos pacientes

Es más común en individuos sin enfermedad pulmonar previa que presentan daño pulmonar agudo, como en el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto o en neumonías graves. El desequilibrio de ventilación/perfusión y el aumento de cortocircuitos constituyen la causa de hipoxia en estos pacientes.

CAUSAS

La insuficiencia respiratoria aguda no es una enfermedad, sino un síndrome que puede ocasionar diversos procesos patológicos que no se limitan por fuerza a los pulmones y que pueden afectar a cualquier parte del aparato respiratorio (p. ej., vías respiratorias altas y bajas, parénquima pulmonar, pared torácica y musculatura respiratoria); sin embargo, desde el punto de vista fisiopatológico todos producen una de tres alteraciones: hipoventilación alveolar, desequilibrio de ventilación/perfusión o aumento de cortocircuitos. Casi todas las enfermedades pulmonares pueden causar insuficiencia respiratoria, y los factores que determinan su aparición son su extensión, intensidad y duración (cuadro 142-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de insuficiencia respiratoria aguda se caracteriza por dificultad respiratoria que al principio se presenta durante la actividad física y después en reposo. Es importante destacar que la sensación de falta de aire que refiere el enfermo es el dato más subjetivo, ya que incluso las neuras conversivas cursan con este síntoma. Cuando la insuficiencia respiratoria es grave es posible que el paciente pierda el estado de alerta, por lo que se desconocen los síntomas previos. En la inspección de movimientos torácicos se deben buscar retracciones supraclaviculares e intercostales y aleteo nasal, así como aumento de la frecuencia respiratoria, cianosis distal o generalizada, diaforesis, inquietud, angustia y somnolencia.

Dificultad respiratoria, retracciones supraclaviculares, intercostales y aleteo nasal, así como aumento de la frecuencia respiratoria y cianosis distal son algunas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad

DIAGNOSTICO

Las manifestaciones clínicas de dificultad respiratoria no establecen por sí solas el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda, ya que el dato definitivo es la demostración de hipoxemia arterial a través de mediciones de gases sanguíneos. De cualquier forma, la valoración integral e individual de los enfermos es de gran importancia, por lo que se deben considerar criterios clínicos, de laboratorio y de gabinete (cuadro 142-2).

TRATAMIENTO

Tiene que orientarse al control del trastorno que desencadenó la insuficiencia respiratoria aguda; por lo general debe ser inmediato, ya que esta alteración pone en peligro la vida si no se brinda al paciente el apoyo necesario. Los objetivos terapéuticos deben incluir: a) restablecer la oxemia adecuada; b) tratar la causa desencadenante, y c) evitar complicaciones.

En algunos casos, los incrementos moderados de la fracción inspirada de O₂ mediante administración por puntas nasales o mascarilla son suficientes para revertir los

Cuadro 142-1. Causas de insuficiencia respiratoria aguda

1. NEUROLOGICAS	
Uso de sedantes y otros depresores del sistema nervioso central	Tumores del sistema nervioso central
Traumatismo craneoencefálico	Encefalitis
	Edema cerebral
2. NEUROMUSCULARES	
Poliomielitis	Lesiones de la médula espinal
Síndrome de Guillain-Barré	Botulismo
Miastenia grave	Uso de relajantes musculares
Esclerosis múltiple	Intoxicación con insecticidas
3. MECÁNICAS	
Traumatismos torácicos	Xifoscoliosis
Obesidad	Grandes derrames pleurales

Cuadro 142-2. Estudios paraclínicos en la insuficiencia respiratoria aguda

1. GASOMETRÍA ARTERIAL	
PaO ₂ menor de 55 mmHg	Saturación en sangre arterial menor de 85 %
PaCO ₂ mayor de 40 mmHg	Cortocircuitos calculados con O ₂ a 100% mayores de 5%
2. ESPIROMETRÍA	
Volumen corriente menor de 5 ml/kg	Fuerza inspiratoria menor de 10 cm H ₂ O
Capacidad vital menor de 10 ml/kg	
3. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	
Neumonías	Atelectasias
Colapsos pulmonares	Edema

síntomas y la hipoxemia; sin embargo, en otras ocasiones es necesario aplicar medidas terapéuticas extremas para salvar la vida del paciente. La finalidad de la oxigenoterapia en todos los casos es aumentar la PaO₂ y la saturación de hemoglobina hasta alcanzar valores normales. Hay varias formas de administrar oxígeno: a) por puntas nasales; b) por mascarilla; c) por catéter retronasal; d) por cánula endotraqueal con asistencia ventilatoria mecánica o sin ella, y e) con presión positiva no invasiva. Cada una de estas modalidades tiene indicaciones específicas, así como ventajas y desventajas.

En pacientes cuya musculatura respiratoria no presenta alteración se pueden administrar 2 a 4 L/mln de oxígeno por mascarilla o por puntas nasales. La mascarilla permite suministrar concentraciones de oxígeno de 28 a 35 % y es útil aun cuando el paciente tenga respiración oral; en cambio, las puntas nasales administran concentraciones menores de oxígeno pero permiten al enfermo comunicarse, comer y toser con mayor facilidad. Con el catéter retronasal se pueden alcanzar concentraciones de oxígeno de 35 a 40 por ciento.

En la insuficiencia respiratoria aguda ocurre acidosis respiratoria primaria que rara vez requiere administración de bicarbonato. Los pacientes con broncospasmo deben tratarse con broncodilatadores, y en muchos casos también están indicados los esteroides. El broncospasmo en sujetos asmáticos responde mejor a la terapéutica medicamentosa que en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se prefiere siempre la administración inhalatoria, ya que por las bajas dosis requeridas por esta vía disminuyen los efectos colaterales de los fármacos. Los broncodilatadores más utilizados por vía sistémica son aminofilina y terbutalina; por inhalación, salbutamol, albuterol, salmeterol y bromuro de ipratropio, solos o combinados con esteroides. Otro fármaco que se utiliza con frecuencia por su eficacia es la teofilina, aunque sus efectos gastrointestinales colaterales limitan su uso. Debe recordarse que la infección del parénquima pulmonar o de los bronquios es un factor muy importante en el inicio de la insuficiencia respiratoria aguda, sobre todo en pacientes con enfermedad pulmonar previa, por lo que es indispensable administrar el antibiótico adecuado.

Numerosos enfermos tienen que someterse a asistencia ventilatoria mecánica cuando se altera la musculatura respiratoria, ocurre tromboembolia pulmonar o hay insuficiencia cardíaca, así como en muchos casos de choque. Si es posible, se evitará este tipo de tratamiento, ya que las complicaciones son significativas, pero cuando no hay alternativa será necesario iniciarlo de inmediato, ya que retardarlo pone en riesgo al enfermo. La primera decisión es cuándo efectuar la intubación orotraqueal e iniciar la asistencia ventilatoria mecánica, considerando que los beneficios son: a) mejoramiento del intercambio gaseoso; b) reducción del trabajo respiratorio, y c) protección de la permeabilidad de la vía aérea.

En la actualidad se han logrado importantes avances en este tipo de terapéutica, gracias a la aparición de ventiladores cada vez más sofisticados y precisos. La ventilación por presión positiva no invasiva se usa cada vez más con buenos resultados en pacientes que reúnen los siguientes requisitos: cooperación, estabilidad hemodinámica, ausencia de arritmias o isquemia cardíaca, ausencia de hemorragia del tubo digestivo alto, pocas secreciones bronquiales, función intacta de la vía aérea superior y ausencia de traumatismo facial agudo. Este método recuperó su vigencia en la terapéutica de la insuficiencia respiratoria aguda por el advenimiento de nuevos aditamentos faciales que

En los pacientes con musculatura respiratoria sin alteración se utiliza administración de oxígeno por mascarilla

Numerosos pacientes tienen que someterse a asistencia ventilatoria mecánica cuando se altera la musculatura respiratoria, hay tromboembolia pulmonar o insuficiencia cardíaca, así como en muchos casos de choque

Los beneficios de la intubación y la asistencia ventilatoria mecánica con el mejoramiento del intercambio gaseoso, la reducción del trabajo respiratorio y la protección de la permeabilidad de la vía respiratoria

permlten la admnistración de flujo aéreo por nariz y boca, menor costo y menos complicaciones que la ventilación invasiva, que requiere la colocación de cánula endotraqueal.

PRONOSTICO

Hay muchas variables que parecen vincularse con mayor mortalidad: *a)* reserva del paciente, determlnada por la presencia o gravedad de enfermedades subyacentes (cardíacas, pulmonares, renales, hepáticas y neuropatías) y edad; *b)* naturaleza y gravedad de la enfermedad aguda que precipitó la insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica; *c)* gravedad de la insuficiencia respiratoria, determlnada por pH <7.25 y PaO₂ <40 mmHg, y *d)* aparición de complicaciones durante el periodo de insuficiencia respiratoria aguda (sepsis, neumonía, sangrado de tubo digestivo o insuficiencia renal).

LECTURAS RECOMENDADAS

Make BJ, Hill NS, Goldberg AL, et al. Mechanical ventilation beyond the intensive care unit. Report of a consensus of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;113(supl 5):289s-344s.
Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. A comparison of non-invasive positive-pressure ventilation and conventional in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;339(7):429-35.

143 ■ Insuficiencia respiratoria crónica

}. Humberto Arcos Correa
Julián Espinosa Rey
Joaquín López Barcena

DEFINICIÓN

Es un síndrome que se presenta en pacientes con enfermedades pulmonares de larga evolución. Se caracteriza por dificultad respiratoria, disnea de esfuerzo y trastornos en la concentración arterial de bióxido de carbono (PCO₂) y de oxígeno (PO₂). En caso de obstrucción por lo general se observa hipercapnia con PCO₂ >50 mmHg y acidosis respiratoria. Si la causa no es obstructiva, predomina la hipoxemia con PO₂ <55 mmHg. En la insuficiencia respiratoria crónica pueden coexistir altas concentraciones de CO₂ con pH normal cuando hay compensación metabólica de la acidemia. No es raro encontrar ambas alteraciones.

CAUSAS

Este trastorno ocurre en padecimientos como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumoconiosis, tuberculosis pulmonar, alteraciones con fibrosis pulmonar y obesidad, entre otras. Se puede clasificar en insuficiencia obstructiva, parenquimatosa y extrapulmonar. Las principales causas se mencionan en el cuadro 143-1.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La causa más frecuente de insuficiencia respiratoria crónica es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica secundaria a tabaquismo. Aunque en lo pasado este trastorno afectaba con mayor frecuencia a los varones, el hábito del tabaquismo aumentó de manera

Cuadro 143-1. Causas de insuficiencia respiratoria crónica

1. OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS	
Bronquitis crónica	Asma bronquial
Fibrosis quística	
2. PROCESOS PARENQUIMATOSOS	
Sarcoidosis	Enfermedad de Hodgkin
Tuberculosis	Radiaciones
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Infiltraciones leucémicas
Síndrome de Hamman-Rich	Neumoconiosis
3. PROCESOS PATOLÓGICOS EXTRAPULMONARES	
Apnea del sueño	Miastenia gravis
Obesidad	Hipotiroidismo

significativa en las mujeres, y junto con él la incidencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La exposición a contaminantes ambientales en el área de trabajo recibe cada día más atención, sobre todo por sus efectos aditivos de daño pulmonar en pacientes fumadores. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica provoca 3% de las muertes en Estados Unidos y es la quinta causa de fallecimientos en ese país. En México es muy frecuente la fibrosis producida por secuelas de tuberculosis.

FISIOPATOLOGIA

Desde el punto de vista fisiopatológico, la insuficiencia respiratoria crónica puede clasificarse en tres tipos: la que produce obstrucción de la vía respiratoria, la que sólo afecta el parénquima pulmonar y la que afecta otras estructuras fuera del aparato respiratorio, sobre todo la caja torácica. La obstrucción de la vía aérea y la espiración forzada que se torna lenta se pueden medir por espirometría, en la que el volumen exhalado se compara con el tiempo. Los sujetos con insuficiencia respiratoria crónica pueden mantener niveles de oxemla normales en reposo, pero cursan con episodios frecuentes de hipoxemla al realizar cualquier actividad o sufrir mayor demanda de oxígeno por los tejidos.

Hay mecanismos compensadores que permiten al paciente tolerar cierto grado de hipoxemla y mantener niveles de oxemla cercanos a los normales, como aumento del volumen respiratorio por minuto, el cual se logra mediante aumento de la amplitud y la frecuencia de los movimientos respiratorios; taquicardia e hiperglobulia, que permiten mantener niveles de saturación de oxígeno mayores de 92 por ciento.

La hipercapnia se compensa mediante un mecanismo renal que disminuye la eliminación de bicarbonato en la orina, lo que aumenta la reserva alcalina y establece un equilibrio acidobásico que tiende a regular el pH. Estos mecanismos compensadores mantienen al enfermo en condiciones muy precarias que se agravan con el estrés o con infecciones de las vías respiratorias, las cuales acidifican de nuevo el pH y ocasionan acidosis respiratoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi todas las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad del daño anatómico con que cursa el paciente, de manera que los casos pueden clasificarse en leves, moderados y graves. Los primeros cursan con taquipnea y disnea de grandes y medianos esfuerzos; los moderados presentan además aumento del volumen torácico, y los graves cursan con cianosis distal o generalizada, y es posible que presenten datos de narcosis carbónica. Todos los enfermos con insuficiencia respiratoria crónica pueden tener manifestaciones de insuficiencia cardíaca derecha en grado variable.

DIAGNOSTICO

En los datos de laboratorio son característicos los hallazgos de hiperglobulia, hipercapnia, hipoxemla y acidosis respiratoria, así como alteraciones propias de la enfermedad

Los mecanismos compensadores permiten al paciente tolerar cierto grado de hipoxemla y mantener niveles de oxemla cercanos a los normales

Las manifestaciones clínicas consisten en taquipnea, disnea de esfuerzo, tos productiva, aumento del volumen torácico y cianosis distal; en casos avanzados se observan narcosis carbónica, insuficiencia cardíaca derecha, hiperglobulia, hipercapnia, hipoxemla y acidosis respiratoria

pulmonar subyacente. Las pruebas de función respiratoria son fundamentales no sólo para precisar el diagnóstico, sino también para conocer el tipo predominante, ya sea obstructivo, restrictivo o mixto, así como la respuesta a broncodilatadores en cada caso. La telerradiografía de tórax aporta datos que apoyan el diagnóstico. La utilidad de otros estudios de imagen por lo general es baja.

COMPLICACIONES

Las principales complicaciones de la insuficiencia respiratoria crónica son las relacionadas con hiperglobulia, que puede generar síndrome de hiperviscosidad e insuficiencia cardíaca derecha (cor pulmonale crónico). También aumenta la frecuencia de enfermedad acidopéptica y congestión vascular de la mucosa gástrica. Los pacientes con este trastorno tienen mayor riesgo de sufrir infecciones broncopulmonares frecuentes. Una de las complicaciones más graves es la invalidez por incapacidad aeróbica.

Las principales complicaciones de la insuficiencia son las relacionadas con hiperglobulia e insuficiencia cardíaca derecha; mayor incidencia de enfermedad acidopéptica, infecciones broncopulmonares e invalidez por incapacidad aeróbica

TRATAMIENTO

El tratamiento debe orientarse a la fisiopatología del cuadro clínico. Por ejemplo, cuando hay obstrucción bronquial se deben administrar broncodilatadores, por lo general en forma permanente; los fármacos más utilizados son salbutamol y teofilina. Resulta de gran utilidad fluidificar la secreción bronquial en sujetos con bronquitis crónica. Cuando sea necesario, el paciente debe recibir tratamiento para insuficiencia cardíaca.

Otro problema fundamental es mantener la oxemia en niveles adecuados. El número de horas de oxígeno necesarias durante el día depende de la gravedad del enfermo, que también puede beneficiarse con su administración durante la noche, lo que ayuda a disminuir la hipoxia nocturna y previene en parte la hiperglobulia.

Es indudable que otros pacientes, denominados oxígeno dependientes, deben realizar todas sus actividades con administración de oxígeno, ya que lo requieren durante todo el día, lo que suele limitar su movilidad. Una buena manera de suministrarles este gas es mediante la instalación de un catéter retrorrenal, que permite aplicar fracciones inspiradas algo mayores que las provistas a través de puntas nasales. Gracias a nuevos aditamentos faciales que permiten administrar oxígeno en forma intermitente y más cómoda, en la actualidad se puede utilizar ventilación mecánica no invasiva mediante presión positiva intermitente; esta técnica es eficaz y se ha retomado con buenos resultados en pacientes con padecimientos neuromusculares, deformidades torácicas graves e hipoventilación idiopática, así como en la hipoventilación relacionada con obesidad. El trasplante pulmonar aún dista de ser accesible para la mayoría de los pacientes, pero hasta el momento es la única alternativa de mejoría en casos graves.

PRONOSTICO

El pronóstico es malo en la mayoría de los sujetos con insuficiencia respiratoria crónica. La gravedad de la enfermedad y las demandas de oxígeno se relacionan con la supervivencia. El paciente oxígeno dependiente posee un grado considerable de invalidez y raras veces se readapta a la vida productiva; se le tiene que hospitalizar con frecuencia, ya que es presa fácil de infecciones que agravan la insuficiencia y producen acidosis respiratoria.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Piccioni P, Caria E, Bignamini E, et al. Predictors of survival in a group of patients with chronic airflow obstruction. *J Clin Epidemiol* 1998;51:547-55.
- Stulberg MS, Frank JA. Obstructive pulmonary disease. The clinician's perspective. *Radiol Clin North Am* 1998; 36:1-13.
- Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care* 1998;15:S181-3.

144 ■ Absceso pulmonar

*José Antonio García García
Julián Espinosa Rey
Joaquín López Barcena*

DEFINICIÓN

El absceso pulmonar es la necrosis del tejido pulmonar, la cual, en casos graves, genera cavidad hidroaérea localizada. El líquido de esta cavidad es una colección de exudado purulento compuesta de remanentes leucocitarios licuados, proteínas y tejido desbridado.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La cavidad hidroaérea está encapsulada en una membrana llamada piógena, que consiste en una capa de fibrina, células inflamatorias y tejido de granulación. Los principales cambios estructurales relacionados con abscesos pulmonares son consolidación alveolar, destrucción de la pared bronquial y de capilares alveolares, necrosis hística, formación de cavidad, fibrosis y calcificación del parénquima pulmonar. Algunos clínicos han denominado neumonía necrosante a un trastorno similar con múltiples cavitaciones pequeñas (menores de 2 cm de diámetro); sin embargo, esta distinción es arbitraria, ya que el absceso pulmonar y la neumonía necrosante son diferentes expresiones de un mismo proceso patológico.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En lo pasado, el absceso pulmonar tuvo mayor incidencia que en la actualidad

El tratamiento antimicrobiano oportuno y eficaz de pacientes con neumonías piógenas impide en muchos casos su progreso a necrosis

En lo pasado, el absceso pulmonar tuvo mayor incidencia que en la actualidad, quizá por el tratamiento antimicrobiano oportuno y eficaz de pacientes con neumonías piógenas, lo que impide en muchos casos su progreso a necrosis; otro factor importante en la disminución de su frecuencia son las mejores técnicas para el diagnóstico, de mínima invasión o no invasivas. En la época preantibiótica, la microbiología de los abscesos pulmonares se limitó por lo general a bacterias anaerobias, en tanto que en los últimos años se amplió el espectro de gérmenes causantes en pacientes con condiciones médicas complejas, emergió la resistencia a antibióticos y creció la población inmunodeficiente.

FISIOPATOGENIA

Desde el punto de vista fisiopatológico, el factor más importante para el desarrollo de absceso pulmonar es la aspiración de secreciones orofaríngeas

Alrededor de 45 a 50% de los sujetos normales, y 70% de los pacientes con alteraciones de la conciencia, aspiran durante el sueño, sin que por ello se produzca infección

Desde el punto de vista fisiopatológico, el factor más importante para el desarrollo de absceso pulmonar es la aspiración de secreciones orofaríngeas. En sus estudios, Huxley determinó que alrededor de 45 a 50% de los sujetos normales, y 70% de los pacientes con alteraciones de la conciencia aspiran durante el sueño, sin que por ello se produzca infección. Los principales factores predisponentes para la aspiración pulmonar son disminución de la conciencia (alcoholismo, crisis convulsivas, anestesia general, enfermedad vascular cerebral, uso de drogas, traumatismo craneoencefálico), disfagia e interferencia mecánica del cardias por sonda nasogástrica; otros factores son gingivitis, enfermedad periodontal, extracciones dentales y amigdalectomía. La flora oral normal contiene bacterias anaerobias (sobre todo bacteroides, *Fusobacterium* y cocos anaerobios), así como aerobias (con predominio de estreptococos). En el cuadro 144-1 se muestran los principales microorganismos aislados en casos de lesión pulmonar por aspiración.

Cuadro 144-1. Microorganismos implicados en el desarrollo de abscesos pulmonares después de lesión por aspiración

Prehospitalaria	Nosocomial
ANAEROBIOS (>50%) <i>Bacteroides oris</i> <i>Bacteroides buccae</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp <i>Porphyromonas</i> sp	ANAEROBIOS (7%) <i>Peptostreptococcus</i> sp <i>Fusobacterium</i> sp <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides melaninogenicus</i> <i>Peptococcus</i> sp
AEROBIOS (< 5%) <i>Streptococcus</i> sp <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Eikenella corrodens</i>	AEROBIOS (36%) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella</i> sp <i>Pseudomonas</i> sp <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter</i> sp <i>Proteus mirabilis</i>
Infecciones mixtas (40%)	Infecciones mixtas (>50%)

El material aspirado fluye por gravedad a zonas pulmonares en declive en el momento de la aspiración; por ello, los principales sitios afectados, en orden decreciente, son: segmento posterior del lóbulo superior derecho, segmento posterior del lóbulo superior izquierdo y segmentos apicales de los lóbulos inferiores. El pulmón derecho se afecta con mayor frecuencia que el izquierdo (alrededor de 65% de los casos). Los abscesos pueden ser únicos o múltiples (menos frecuentes).

Los abscesos pueden originarse a partir de: a) obstrucción bronquial con infección cavitaria secundaria (carcinoma broncogénico o cuerpo extraño); b) obstrucción vascular con infarto tisular (embolia séptica o vasculitis); c) enfermedad pulmonar intersticial con formación de cavidad (silicosis, granulomatosis de Wegener, nódulo reumatoideo); d) quiste infectado (quiste congénito o broncogénico), y e) herida penetrante de tórax que genera infección (herida por proyectil de arma de fuego). Otros mecanismos que favorecen la formación de abscesos pulmonares consisten en extensión de una infección (abscesos hepáticos amebianos o piógenos) por vía linfática, a través del diafragma (o por defectos del mismo), por obstrucción de las vías respiratorias por neoplasia o por traumatismos.

El absceso puede ampliarse a través de fisuras interlobares, invadir lóbulos adyacentes y provocar escape de material hacia la cavidad pleural, lo que produce empiema.

CAUSAS

Hace más de 50 años, Touroff y Moolten advirtieron que el absceso pulmonar era secundario a amigdalectomía en 25 % de los casos, y con menor frecuencia a extracciones dentales (causas que en la actualidad son eventuales). En el cuadro 144-2 se ofrece una clasificación del absceso según su etiología.

Las bacterias anaerobias están presentes en 90% de los casos de neumonía por aspiración y abscesos pulmonares. En casi 46% de los cultivos de pacientes con absceso pulmonar se aíslan sólo anaerobios, y en 43 % se aíslan tanto bacterias anaerobias como aerobias, por lo que en más de 95% de los casos hay algún germen anaerobio. Se supone que algunos microorganismos, como *Fusobacterium necrophorum*, *F. nucleatum* y *Peptostreptococcus* sp, son más virulentos. En el cuadro 144-3 se enumeran los gérmenes que causan abscesos pulmonares y su relación con la formación de cavitaciones.

Los microorganismos anaerobios con frecuencia colonizan pequeños surcos y espacios entre los dientes y encías en pacientes con higiene bucal deficiente (a menudo se relacionan con gingivitis y abscesos dentales). Es común la presencia de más de un tipo de bacteria, como en la infección mixta por microorganismos anaerobios y aerobios. En algunos estudios bacteriológicos se informa un promedio de 3.5 anaerobios y 1.7 aerobios por muestra.

Las bacterias anaerobias están presentes en 90% de los casos de neumonía por aspiración y abscesos pulmonares, y en 43% de las situaciones se aíslan tanto aerobios como anaerobios

Cuadro 144-2. Clasificación etiológica de los abscesos

1. INFECCIONES NECROSANTES

Bacterias piógenas: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* sp, anaerobios mixtos, *Nocardia asiatica*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*

Micobacterias: *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. intracellulare*

Hongos: *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces*, *Aspergillus fumigatus*

Parásitos: *Entamoeba histolytica*, *Paragonimus westermani*, *Echinococcus*

2. INFARTO CAVITARIO

Embolia no séptica

Embolia séptica: *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*

Vasculitis

Cranulomatosis de Wegener, periarteritis

3. LESIÓN CAVITARIA MALIGNA

Carcinoma broncogénico

Linfoma

4. OTRAS

Quistes o secuestros infectados

Lesiones conglomeradas necróticas, silicosis, neumoconiosis de los mineros del carbón

Alrededor de 7 a 17% de los abscesos pulmonares se vinculan con carcinoma broncogénico, porcentaje que se eleva hasta 40% en pacientes geriátricos. Las inmunodeficiencias congénitas (síndrome de Job, enfermedad granulomatosa crónica) o adquiridas (SIDA, desnutrición) predisponen a la formación de abscesos pulmonares por recurrencia de infecciones bacterianas.

Hasta 25% de los abscesos pulmonares son criptogénicos

Se ha informado hasta 25 % de abscesos pulmonares criptogénicos en los que no se encuentra factor causal del proceso infeccioso. En los cuadros 144-4 y 144-5 se muestran clasificaciones de abscesos pulmonares de acuerdo con el estado de salud previo del paciente y el tiempo de evolución.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio es relativamente insidioso. Hay antecedentes que favorecen la aspiración pulmonar. El cuadro común en los abscesos primarios es un proceso neumónico agudo que antecede en una a tres semanas al absceso pulmonar, con fiebre, escalofríos, diaforesis, tos inicial no productiva y con frecuencia dolor de tipo pleurítico con disminución de movimientos torácicos; hay astenia, adinamia y pérdida ponderal constantes. Los abscesos secundarios pueden evolucionar en 48 a 72 horas. Después de una a dos semanas, 50% de los pacientes presentan esputo y hedor fétidos (causado por anaerobios), así como esputo hemoptoico (que aparece hasta en un tercio de los casos). El esputo maloliente café o gris puede indicar proceso infeccioso pútrido generado por numerosos microorganismos, incluso anaerobios. El esputo inodoro verde o amarillo indica infección no

Cuadro 144-3. Causas infecciosas de lesiones pulmonares cavitadas

Cavitación rápida (<3 días)	Cavitación rápida modificada (3 a 5 días)	Cavitación lenta (> 5 días)
<i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Tuberculosis
<i>P. aeruginosa</i>	Émbolos pulmonares sépticos	Histoplasmosis
		<i>Blastomyces</i>
		<i>Aspergillus fumigatus</i>
		<i>Nocardia asteroides</i>
		Esporotricosis
		Coccidioidomicosis
		Melioidosis
		Paragonimiasis

Cuadro 144-4. Clasificación según el estado de salud previo del paciente

1. Abscesos primarios
Infecciones por aspiración o neumonía en pacientes previamente sanos
2. Abscesos secundarios
Infecciones en pacientes con condiciones preexistentes que favorecen la formación del absceso

pútrida causada por un solo microorganismo anaerobio. En el cuadro 144-6 se exponen las características clínicas del paciente con SIDA y absceso pulmonar.

Diversos mecanismos fisiopatológicos operan de manera simultánea para aumentar la frecuencia respiratoria; esto es, estimulación periférica de quimiorreceptores, disminución de la relación de adaptabilidad pulmonar/tasa de incremento ventilatorio, estimulación de receptores J, dolor, ansiedad y fiebre. Con frecuencia hay taquicardia.

Los datos físicos corresponden a neumonía lobar (síndrome de condensación incompleto) con datos de frote o derrame pleural o sin ellos; más tarde, a menudo se encuentra soplo anfórico o cavernoso. La cianosis central o periférica se relaciona con la intensidad de la insuficiencia respiratoria. De manera ocasional puede haber tendencia a dedos hipocráticos. Rara vez se ha informado la presencia de síndrome de Horner.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El esputo expectorado no puede usarse para cultivo porque a menudo tiene alto contenido de anaerobios, lo que contaminaría la muestra. Para ello se prefiere obtener una muestra mediante: a) punción transtraqueal; b) catéter endotraqueal de doble luz con protección (catéter de Wimberly-Bartlett), con lavado bronquial; c) broncoscopia con lavado y cepillado bronquial, o d) punción percutánea transtorácica con empleo de tomografía axial computada por el riesgo de neumotorax. La broncoscopia no debe emplearse en forma sistemática. Si hay empiema, se obtendrá muestra por punción.

Tan pronto como se obtenga el material de muestra deben efectuarse tinción de Gram y cultivo para buscar bacterias aerobias y anaerobias. El hallazgo de cristales de Charcot-Leyden en el esputo sugiere afección por amebas. Aunque el hemocultivo puede establecer el diagnóstico, la bacteriemia no es común. De ordinario, la citometría hemática revela leucocitosis > 20 000/ml con neutrofilia. La gasometría arterial puede mostrar hipoxemia leve a grave.

De acuerdo con el tiempo de evolución del trastorno, en las placas simples de tórax puede observarse opacidad segmentaria incrementada, cavitación (con el característico nivel hidroaéreo), fibrosis, calcificación o derrame pleural. El estudio radiológico puede ser normal en el momento de la aspiración pulmonar. La tomografía axial computada de tórax puede definir la extensión del absceso y en ocasiones revelar un absceso no aparente en la radiografía simple. La resonancia magnética nuclear se considera innecesaria para confirmar el diagnóstico.

Se deben solicitar estudios paraclínicos específicos para evaluar las condiciones subyacentes del paciente.

El diagnóstico diferencial se establece con causas no infecciosas de cavitación pulmonar, sobre todo con neoplasias primarias (carcinoma broncogénico) y metastásicas.

El esputo expectorado no puede usarse para cultivo porque a menudo tiene alto contenido de anaerobios, lo que contaminaría la muestra

El diagnóstico diferencial se establece con causas no infecciosas de cavitación pulmonar, sobre todo con neoplasias primarias y metastásicas

TRATAMIENTO

Con tratamiento oportuno, la mayoría de los pacientes con absceso pulmonar muestran mejoría. En casos agudos, el tamaño de los abscesos disminuye en forma rápida y

Cuadro 144-5. Clasificación según la duración del absceso

1. Abscesos agudos	2. Abscesos crónicos
Menos de cuatro a seis semanas de evolución	Más de seis semanas de evolución

Cuadro 144-6. Síntomas iniciales de 31 pacientes con absceso pulmonar y SIDA

Síntoma	Número de pacientes	Síntoma	Número de pacientes
Fiebre	28 (90%)	Dolor pleurítico	8 (26%)
Tos	27 (87%)	Hemoptisis	3 (10%)
Disnea	11 (36%)	Asintomáticos	2 (6%)

La antibioticoterapia es la piedra angular del tratamiento

Con frecuencia se requiere tratamiento antibiótico durante uno a tres meses para prevenir recaídas

Hasta 35% de los anaerobios son resistentes a penicilina, a pesar de lo cual se recomienda su uso en grandes dosis, combinada con clindamicina o metronidazol

Se recomienda utilizar antibióticos parenterales al menos durante dos a cuatro semanas antes de cambiar a la vía oral

la vancomicina se reserva para infecciones por *S. aureus*

eventualmente cierran por completo. En casos graves o crónicos, la mejoría puede ser lenta o insignificante, a pesar del tratamiento adecuado.

Debe iniciarse tratamiento empírico antimicrobiano (que es la piedra angular) tan pronto como se obtengan muestras para estudio bacteriológico. Conviene que el tratamiento antibiótico sea específico, lo cual se logra con el diagnóstico bacteriológico; además, es necesario incluir las medidas generales pertinentes (oxígeno, hidratación, control de enfermedades subyacentes, etcétera). Es importante señalar que la consolidación alveolar vinculada con el absceso pulmonar puede cursar con cortocircuitos; en este caso, la hipoxemia puede ser refractaria a oxígeno suplementario.

La duración apropiada del tratamiento depende de la respuesta clínica y radiológica de cada paciente. Con frecuencia se requiere antibioticoterapia durante uno a tres meses para prevenir recaídas, y la duración mínima será de tres semanas. La penicilina suele ser el primer antibiótico de elección; sin embargo, hasta 35% de los anaerobios producen beta-lactamasa y son resistentes a penicilina, sin contar que el porcentaje de bacterias resistentes va en incremento. La penicilina G es más activa que otro tipo de antibióticos beta-lactámicos, pero la producción de esta última puede restringir su uso: es probable que en el futuro inmediato se emplee con menor frecuencia como primera elección en enfermos con absceso pulmonar. Si se utiliza penicilina se hará en grandes dosis, por lo general asociada a metronidazol o clindamicina. Algunos estudios prospectivos indican que la clindamicina es superior a la penicilina; sin embargo, la extensa experiencia clínica con penicilina justifica su permanencia como fármaco de elección, con la clindamicina como excelente combinación (esta última es superior al metronidazol). En el cuadro 144-7 se muestran las dosis de algunos de los antimicrobianos más usados en el tratamiento de pacientes con absceso pulmonar.

Hasta 20% de las cepas de *B. fragilis* son resistentes a la clindamicina. La ticarcilina, la piperacilina y la mezlocilina tienen actividad contra *B. fragilis*, otros anaerobios y gramnegativos (*P. aeruginosa*), pero no contra *S. aureus*. La ceftazidima es una cefalosporina resistente a beta-lactamasas, y es activa contra *B. fragilis* y otros anaerobios. El imipenem y las diferentes combinaciones de derivados penicilínicos e inhibidores de beta-lactamasas son alternativas terapéuticas en casos específicos. En pacientes con problemas graves de hipersensibilidad a la penicilina pueden emplearse lincomicina.

Cuadro 144-7. Principales antibióticos parenterales empleados en pacientes con absceso pulmonar

Antibiótico	Dosis recomendada
Penicilina C sódica	12 a 18 millones UI/día divididas en seis dosis
Clindamicina	600 a 900 mg cada ocho horas
Metronidazol	500 mg cada seis horas
Ticarcilina/clavulanato	3.1 g cada cuatro horas
Vancomicina	2 g divididos en dos dosis
Ceftazidima	4 a 12 g divididos en seis dosis
Piperacilina	12 a 18 g divididos en seis dosis
Cloranfenicol	2 a 4 g divididos en cuatro dosis
Ampicilina	15 mg/kg divididos en tres dosis
Ceftazidima	3 a 6 g divididos en tres dosis
Imipenem/cilastatina	1 a 4 g divididos en tres dosis
Ciprofloxacina	400 mg cada 12 horas
Eritromicina	2 a 4 g divididos en cuatro dosis
Tetraciclina	1 g dividido en dos dosis
Trimetoprim con sulfametoxazol	8 a 12 mg/kg (trimetoprim) divididos en cuatro dosis

eritromicina, estreptomicina (cuyo empleo está restringido por ototoxicidad y nefrotoxicidad) o tetraciclina. La vancomicina se reserva para infecciones por *S. aureus*. El cloranfenicol es activo de manera uniforme. La clindamicina y el metronidazol son muy eficaces contra la mayor parte de los cocos anaerobios; sin embargo, no se recomienda su empleo en forma de monoterapia.

Se recomienda la siguiente terapéutica inicial para un paciente adulto con absceso pulmonar: penicilina G más clindamicina; penicilina G más metronidazol; combinación de antibiótico beta-lactámico con inhibidor de lactamasa; imipenem o cloranfenicol.

El tratamiento de infecciones por *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* o algún otro bacilo gramnegativo debe incluir aminoglucósidos (de empleo limitado), carboxipenicilinas o ureidopenicilinas, ticarcilina más ácido clavulánico, imipenem, ciprofloxacina o ceftazidima. Las nuevas quinolonas y el trimetoprim con sulfametoxazol tienen actividad contra varias cepas de gérmenes gramnegativos no anaerobios, y pueden ser útiles cuando se suman a otro antimicrobiano.

Por lo general se requieren dos a cuatro semanas de tratamiento parenteral y después se evalúa el cambio a terapéutica por vía oral, que puede consistir en penicilina V (750 mg cada seis horas) o clindamicina (300 mg cuatro veces al día).

La falta de mejoría en la sintomatología después de 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico, o la ausencia de evolución favorable en las imágenes radiológicas después de siete a 10 días, sugieren resistencia bacteriana a los antibióticos empleados.

Deben asegurarse, mediante cualquier método, la adecuada movilización de secreciones bronquiales y un buen drenaje postural. La broncoscopia puede ayudar al drenaje de cualquier fluido y detritus necrótico, aunque debe efectuarse con precaución. Las medidas de hiperinflación pueden ser útiles para contrarrestar la consolidación alveolar relacionada con el absceso pulmonar. Hay informes de éxito con drenaje percutáneo a través de catéter guiado por tomografía axial computada, fluoroscopia o sonografía, y en algunas series se manifiesta resolución hasta en 100% de los casos cuando se vincula con el resto del tratamiento; en 84% de los pacientes se puede evitar la intervención quirúrgica, por lo cual es tanto diagnóstica como terapéutica. Rara vez se requiere resección quirúrgica del absceso pulmonar, salvo que el paciente tenga un absceso refractario al tratamiento antibiótico, que la cavidad sea grande (mayor de 6 cm), que haya hemorragia masiva o que coexista con neoplasia. El pulmón infartado o la infección que progresa con rapidez pueden forzar la resección quirúrgica del tejido afectado.

El drenaje percutáneo del absceso coadyuva a la terapéutica con antibióticos

COMPLICACIONES

Hasta 66% de los abscesos pulmonares evolucionan a absceso subagudo o crónico. En poco más de 33 % de los pacientes coexiste empiema; en estos casos debe administrarse tratamiento para ambas entidades. El drenaje del absceso dentro de un bronquio puede causar fistula broncopulmonar persistente; también pueden aparecer fistulas hepatobronquiales como complicación del drenaje bronquial de abscesos hepáticos amibianos. Las bronquiectasias son complicaciones menos frecuentes. De manera ocasional se presentan abscesos metastásicos, más graves cuando afectan al cerebro. El absceso crónico puede generar amiloidosis secundaria. La fibrosis provoca disminución de la función pulmonar normal.

Hasta 66% de los abscesos pulmonares evolucionan a absceso subagudo o crónico

PRONOSTICO

El pronóstico depende de la enfermedad subyacente, de los procesos patológicos predisponentes y del tratamiento antibiótico oportuno y adecuado. En la época preantibiótica la mortalidad era cercana a 33 por ciento.

Cuadro 144-8. Factores que incrementan la mortalidad en pacientes con absceso pulmonar

Tamaño del absceso mayor de 6 cm de diámetro	Inmunodeficiencia
Necrosis pulmonar progresiva	Pacientes geriátricos
Lesiones obstructivas	Debilidad sistémica
Bacterias aerobias	Retraso en la atención médica

Cuadro 144-9. Evolución de 31 pacientes con SIDA y absceso pulmonar

<i>Evolución</i>	<i>Número de pacientes</i>
Reurrencia del absceso	11 (36%)
Resolución del absceso	11 (36%)
Deceso por el absceso	6 (19%)
Deceso no relacionado con el absceso	3 (9%)

En la actualidad hay una tasa global de mortalidad de 10 a 15 por ciento

En la actualidad hay una tasa global de supervivencia de 85 a 90%. Los abscesos pulmonares por anaerobios tienen una tasa de mortalidad alrededor de 15%, que se incrementa cuando participan *S. aureus*, especies de *Klebsiella* y de *Pseudomonas*. En el cuadro 144-8 se mencionan los factores que favorecen la mortalidad en pacientes con absceso pulmonar. El cuadro 144-9 muestra la evolución de los pacientes con SIDA y absceso pulmonar.

PROFILAXIS

Se deben tomar las medidas necesarias para minimizar la posibilidad de aspiración pulmonar y controlar los factores de riesgo que la favorecen. Es importante tratar las enfermedades dentales infecciosas. Tan pronto como se sospeche la posibilidad de aspiración pulmonar se debe iniciar sin dilatación el tratamiento antibiótico para evitar el desarrollo de absceso pulmonar.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bartlett JG. Anaerobio bacterial infections of the lung and pleural space. Clin Infect Dis 1993;16(supl 4):S248-S255.
- Boswell SL, Van Gorder M. Case records of the Massachusetts General Hospital: a 38-year-old man with the acquired immunodeficiency syndrome and cavitary pulmonary lesions. N Engl J Med 1998;337(9):619-627.
- Buggy BP, Saravolatz LD. Treatment of *Legionella pneumophila* lung abscess with clindamycin. Clin Infect Dis 1995;20:1158-62.
- DeMatte JE, Sznajder JI. Aspiration-induced lung injury. Emergency Medicine 1997;29(19):80-86.
- Furman AC, Jacobs J, Sepkowitz KA. Lung abscess in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996;22:81-85.
- Jerng JS, Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yang PC, Luh KT. Empyema thoracis and lung abscess caused by *Streptococci viridans*. Am Respir Crit Care Med 1997;156:1508-1514.
- Klein JS, Schultz S, Heffner JE. Interventional radiology of the chest: image-guided percutaneous drainage of pleural effusions, lung abscess, and pneumothorax. AJR 1995;164:581-588.
- Prince SE, Dominger KA, Cunha BA, Klein NC. *Klebsiella pneumoniae* pneumonia. Heart Lung 1997;26(5):413-417.

145 ■ Tuberculosis pulmonar

César Rivera Benítez
Julián Espinosa Rey

CONCEPTO

La tuberculosis es una infección causada por dos micobacterias, *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis*, que pueden causar afección en casi todos los órganos

del cuerpo humano; la más común es la pulmonar, que desde el punto de vista histológico se caracteriza por formación de granulomas y debe diferenciarse de otros trastornos producidos por especies semejantes de micobacterias.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En 1985, en Estados Unidos se interrumpió y revirtió la tendencia anual establecida durante 34 años de una disminución anual de 5% de casos nuevos de tuberculosis. En 1987 se produjeron 22 517 casos (9.3/100 000 habitantes), 9 226 más que los estimados para aquel año. Este incremento está limitado, aunque no de manera exclusiva, a la población y las áreas geográficas con alta proporción de casos de SIDA.

La tuberculosis todavía es una enfermedad de importancia primaria en todo el mundo. En los países en desarrollo, la mitad de la población está infectada y 30 millones de personas cursan con tuberculosis activa. En 1990 se produjeron siete millones de casos nuevos y ocurrieron 2.5 millones de muertes. Se estima que durante el decenio de 1990 a 1999 hubo alrededor de 90 millones de casos nuevos en el orbe.

La gravedad del problema en América Latina y el Caribe es variable, ya que en países como El Salvador, Guatemala y Bolivia la tasa promedio es de 60 casos/100 000 habitantes; en Brasil y Colombia es de 20 casos/100 000 habitantes, y en países como Argentina, Chile y Cuba, de 10 a 12 casos/100 000 habitantes. La tasa promedio oficial en México es de 14.4 casos/100 000 habitantes, con supuesta tendencia a la disminución, pero las condiciones del país (similares a las de otras naciones de Latinoamérica), el subregistro de informes de casos y las medidas diagnósticas limitadas hacen suponer una tasa dos o tres veces mayor que la oficial.

En los últimos cinco años en México, 92% de los casos de este trastorno correspondieron a tuberculosis pulmonar y el resto a otras formas. En el Hospital General de México de la Secretaría de Salud (SSA) se registraron 2 042 casos de tuberculosis en el periodo de 1989 a 1995, de los cuales 1 340 (65.6%) correspondieron a tuberculosis pulmonar, 29% a formas extrapulmonares y 109 (5.3%) a tuberculosis miliar. Del total de casos, 88% ocurre en sujetos mayores de 15 años. La mortalidad por tuberculosis a nivel nacional se relaciona con el grado de pobreza y marginación, y los estados de Chiapas, Oaxaca y Veracruz ocupan los primeros lugares.

Como la tuberculosis es la principal complicación transmisible de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a medida que se produzcan nuevos casos en personas infectadas con VIH aumentará su prevalencia mundial. En la actualidad se considera a la tuberculosis como la mayor causa de muerte por agente infeccioso, ya que aventaja incluso al virus de la inmunodeficiencia humana.

Entre 1985 y 1990 aumentó alrededor de 30% el número de pacientes con tuberculosis a los que también se diagnosticó SIDA. Se ha demostrado que *Mycobacterium tuberculosis* induce replicación del VIH en células T con CD8+ de pacientes infectados con VIH e historia positiva de PPD (*purified protein derivative*; derivados proteínicos purificados); pero en aquellos con historia negativa de PPD, esta inducción se correlacionó con los niveles de activación celular mediante activación específica de antígeno y respuesta de células T.

Hay ciertos factores que aumentan la infectividad de un paciente con tuberculosis; esto es, extensión de la cavitación pulmonar, afección laríngea, presencia de bacilos acidorresistentes en el frotis de esputos sin protección bucal, y hacinamiento familiar (número de personas por habitación y exposición íntima). También hay factores del huésped que influyen en la sensibilidad de la persona expuesta a la infección. En términos de resistencia genética, las personas de raza negra parecen más sensibles que las de raza blanca. Entre las características adquiridas, la más importante es la infección previa con micobacterias.

La tuberculosis pulmonar ha resurgido en todo el mundo en el último decenio. Se informan ocho a 10 millones de casos nuevos y dos a tres millones de muertes por año.

En México, la tuberculosis es una enfermedad reemergente con morbilidad y mortalidad elevadas.

La mortalidad por tuberculosis es mayor que por infección del VIH.

La infectividad de un paciente aumenta de acuerdo con la extensión de la cavitación pulmonar, la afección laríngea, la presencia de bacilos en el esputo y el hacinamiento familiar.

MICROBIOLOGÍA

Mycobacterium tuberculosis infecta al ser humano, a los primates y a otras especies de mamíferos (sobre todo perros y gatos domésticos); sin embargo, el ser humano es el único reservorio de *Mycobacterium tuberculosis*.

Mycobacterium tuberculosis es un bacilo acidorresistente al alcohol por una barrera lipídica constituida de ácido micolilarabinogalactano

Se necesitan alrededor de 10 000 microorganismos por mililitro de esputo para que el análisis del frotis resulte positivo

la hipersensibilidad retardada destruye los macrófagos inactivados cargados de bacilos

la inmunidad celular intensifica la capacidad de los macrófagos para destruir los bacilos que fagocitan

La lesión del tejido huésped se origina por respuesta inflamatoria inmunitaria acorde con la concentración antigénica de origen tuberculínico

La lesión pulmonar en la tuberculosis se debe a un mecanismo de hipersensibilidad retardada

la patogenia de la tuberculosis pulmonar comprende¹ cinco fases; inicia con la infección de macrófagos alveolares y termina con la formación de cavidades

En la fase I los macrófagos alveolares destruyen 90% de los bacilos inhalados; después ocurre distribución linfohematógena al azar de los bacilos, y algunas áreas favorecen su crecimiento

único reservorio del microorganismo. Es un bacilo aerobio, no esporulado e inmóvil, cuya pared celular tiene alto contenido de lípidos de peso molecular elevado. Su crecimiento es lento, ya que el tiempo de generación es de 15 a 20 horas, en tanto que para los patógenos comunes es de una hora; el desarrollo de colonias visibles tarda por lo menos tres semanas (por lo común cuatro a seis semanas). El microorganismo tiende a crecer en grupos con ordenamiento paralelo, lo que origina colonias características en forma de cordón serpiginoso.

Los bacilos son levemente curvos, miden 2 a 4 μm de longitud y 0.2 a 0.5 μm de ancho. Son acidorresistentes al alcohol por una barrera lipídica constituida de ácido micolilarabinogalactano que se encuentra en la pared de la célula e impide la decoloración por el alcohol ácido. Se calcula que se necesitan alrededor de 10 000 microorganismos por mililitro de esputo para que el análisis del frotis resulte positivo.

INMUNOPATOGENIA

Los núcleos de gotitas que contienen pocas unidades infecciosas (incluso una sola) son lo bastante pequeños para evitar que los atrape el aparato mucociliar bronquial, por lo que pueden alcanzar los espacios aéreos terminales y multiplicarse en ellos. La infección por lo general se inicia en los segmentos denominados de infección primaria del pulmón (la división inferior del lóbulo inferior, el lóbulo medio, la lingula y el segmento anterior de los lóbulos superiores), donde el mayor flujo de aire favorece el depósito de los bacilos inhalados. En la mayor parte de los casos el foco inicial es único, aunque 25% de los pacientes presentan múltiples focos, algunos en evolución y otros en regresión.

La hipersensibilidad de tipo retardada y la inmunidad celular inducida por infección tuberculosa son procesos inmunitarios complejos con muchas interacciones, así como factores reguladores y contrarreguladores; sin embargo, la principal diferencia entre hipersensibilidad retardada e inmunidad celular radica en que la primera destruye a los macrófagos inactivados cargados de bacilo, en tanto que la segunda intensifica la capacidad de los macrófagos para destruir a los bacilos que fagocitan. En la hipersensibilidad de tipo retardado, los bacilos se inhiben a nivel extracelular en el tejido necrótico; en la inmunidad celular, los bacilos se destruyen a nivel intracelular, en el interior de los macrófagos activados.

De hecho, la hipersensibilidad de tipo retardada es una respuesta inflamatoria inmunitaria acelerada que con frecuencia genera lesión del tejido del huésped, sobre todo cuando las concentraciones locales de antígenos de tipo tuberculínico son muy altas. Esta respuesta produce necrosis caseosa y licuefacción. En consecuencia, la lesión pulmonar en la tuberculosis clínica al parecer se debe casi por completo a un mecanismo de hipersensibilidad retardada.

La tuberculosis pulmonar tiene cinco fases, que inician con la infección de los macrófagos alveolares y terminan con la formación de cavidades.

Fase I

Los macrófagos alveolares destruyen o inhiben la mayor parte de los bacilos tuberculosos (más de 90%) luego de su inhalación. La activación de macrófagos se debe a estimulación inespecífica por partículas de polvo y microbianas fagocitadas por ellos mismos. Los macrófagos ingieren las bacterias, que aun así continúan multiplicándose y destruyen finalmente a los fagocitos. Los macrófagos infectados se diseminan hacia los ganglios linfáticos regionales (hiliares, mediastínicos y a veces supraclaviculares o retroperitoneales), pero en el huésped no inmune no los retienen en estos ganglios y pueden diseminarse a todo el organismo por el torrente sanguíneo. Es probable que la distribución de esta diseminación linfohematógena prealérgica oculta sea al azar, acorde con el flujo sanguíneo, pero ciertas áreas favorecen el desarrollo del bacilo; esto es, ganglios linfáticos, riñones, epífisis de los huesos largos, cuerpos vertebrales, áreas meníngeas yuxtadependimarias adyacentes al espacio subaracnoideo y, sobre todo, áreas apicales posteriores de los pulmones. El crecimiento bacteriano prácticamente no se

inhibe antes del desarrollo de la hipersensibilidad, en el foco inicial ni en los metastásicos, lo que establece condiciones para la posterior evolución de la enfermedad progresiva en los ápices pulmonares y en los sitios extrapulmonares, ya sea de inmediato o después de un período de latencia que puede durar varios años.

Fase II

Los bacilos tuberculosos que no destruyeron los macrófagos alveolares se multiplican a nivel intracelular y son liberados cuando dichos macrófagos se destruyen. Mediante mecanismos quimiotácticos, los bacilos liberados atraen a monocitos y macrófagos inactivados del torrente sanguíneo, y conforman un tubérculo primario inicial. Las vacuolas fagocitadas en el citoplasma de estos macrófagos inactivados constituyen al parecer un ambiente idóneo para la multiplicación de los bacilos. Esta fase de la infección se denomina simbiótica, ya que los bacilos se multiplican y los macrófagos acumulan bacilos, de manera que ni los bacilos destruyen a los macrófagos ni éstos a los bacilos.

ta fase II consta de un tubérculo primario constituido por bacilos no destruidos por los macrófagos alveolares

Fase III

Al cabo de dos a tres semanas, cuando se desarrollan tanto la hipersensibilidad retardada como la inmunidad celular, se observan ovillos de bacilos tuberculosos que crecen en forma simbiótica dentro de los macrófagos activados. En muchos de estos macrófagos, los bacilos son demasiado numerosos para que el proceso de inmunidad celular logre destruirlos; sólo la hipersensibilidad de tipo retardado puede interrumpir su crecimiento logarítmico mediante la destrucción de macrófagos cargados de bacilos que permiten la formación del centro caseoso del tubérculo.

Los bacilos son incapaces de multiplicarse en el tejido caseoso sólido (necrótico) debido a que carece de oxígeno, su pH es demasiado ácido ante la presencia de ácidos grasos tóxicos y quizá por otros factores. En este tejido caseoso se destruyen algunos de los bacilos, en tanto que otros permanecen en fase quiescente durante muchos años.

En la fase III se activa la inmunidad retardada y se interrumpe el crecimiento logarítmico de los bacilos; se forma el centro caseoso del tubérculo

Fase IV

El centro caseoso aumenta de tamaño y se produce destrucción celular local del tejido pulmonar. En caso de que los macrófagos que pueden aniquilar a los bacilos no se activen, el pulmón queda destruido y los bacilos se diseminan a través de vasos linfáticos y sanguíneos hacia otras localizaciones donde continúa la destrucción histica.

Los bacilos tuberculosos liberados a partir del centro caseoso son ingeridos por macrófagos competentes, activados por interferón gamma y otras linfocinas liberadas por linfocitos T proliferantes con especificidad antigénica; alrededor de éste se acumula un manto de macrófagos altamente activados, los cuales impiden la destrucción de bacilos que escapan de los bordes de la zona caseosa. Esta situación se observa en pacientes inmunocompetentes que presentan positividad en las reacciones tuberculínicas, pero aún no tienen evidencia clínica ni radiológica de la enfermedad.

El aumento del centro caseoso ocasiona destrucción pulmonar y provoca liberación de bacilos; en esta fase IV los bacilos son ingeridos después por macrófagos activados por atocinas liberados por linfocitos T específicos

Fase V

La hipersensibilidad retardada se vincula con licuefacción del foco caseoso sólido. En el material caseoso resultante, los bacilos vuelven a encontrar un ambiente favorable y se multiplican de manera profusa por primera vez a nivel extracelular. La gran cantidad de antígenos bacilares resultante provoca intensa destrucción histica secundaria a hipersensibilidad retardada. Se produce erosión de los bronquios adyacentes, seguida de formación de cavidades. Si no se administran antibióticos, con frecuencia aun los sujetos resistentes, con inmunidad celular muy desarrollada, son incapaces de superar el gran número de bacilos con sus productos de tipo tuberculínico, los cuales se diseminan

En la fase V el foco caseoso sólido sufre licuefacción por efecto de la hipersensibilidad retardada; los bacilos vuelven a multiplicarse a nivel extracelular, con erosión de tejido bronquial y formación de cavidades

Las características patológicas de la tuberculosis son resultado del grado de hipersensibilidad y la concentración local de antígeno tuberculoso

a través del tracto bronquial a otras zonas de los pulmones, diseminan la enfermedad y en ocasiones generan bronconeumonía caseosa y fallecimiento del paciente. A través de la misma vía bronquial, los bacilos pueden alcanzar el ambiente externo e infectar a otras personas. Por último, el elevado número de bacilos en los focos de licuefacción aumenta la probabilidad de que aparezcan formas mutantes con resistencia antimicrobiana.

Desde el punto de vista clínico, las fases I a V no se desarrollan en forma ordenada como se observa en los conejos susceptibles y resistentes de Lurie; en el hombre, una parte de la lesión primaria puede cicatrizar en tanto que otra continúa en evolución.

Las características patológicas de la tuberculosis son resultado del grado de hipersensibilidad y la concentración local del antígeno. Si la cantidad de antígeno es muy pequeña y la respuesta hipersensible muy alta, el conjunto de linfocitos, macrófagos, células gigantes de Langhans, fibroblastos y capilares forman un granuloma; este tubérculo duro, que se denomina foco proliferativo o productivo, constituye una reacción tisular (histica) muy eficiente que cura con fibrosis final, capsulación y formación de cicatriz. Cuando la cantidad de antígeno y el grado de hipersensibilidad son elevados, las células epitelioides y gigantes son muy escasas; se encuentran células redondas y granulocitos en forma más o menos organizada, y también necrosis hística debida a enzimas líticas liberadas por los macrófagos en degeneración. Este tipo de reacción se denomina exudativa.

La necrosis suele ser incompleta en la tuberculosis, y da como resultado un material amorfo acelular, sólido o semisólido, llamado caseoso por su consistencia semejante al queso.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Tuberculosis primaria

La tuberculosis primaria sólo puede detectarse mediante prueba tuberculínica positiva o por la presencia de granulomas en la placa de tórax

La infección de un huésped sin contacto con *M. tuberculosis* por lo general produce un síndrome subclínico que se manifiesta sólo por desarrollo de reactividad cutánea a la PPD. En ocasiones (sobre todo en niños) hay fiebre, tos no productiva y disnea. El examen clínico no revela alteraciones, aunque puede haber estertores o signos de consolidación pulmonar. La radiografía de tórax muestra infiltrado en el segmento anterior de los lóbulos superiores y en el lóbulo medio o los inferiores; el infiltrado es discreto, en parches o lobular, y con frecuencia se relaciona con adenopatía hilar unilateral. También pueden observarse nódulos únicos o múltiples, o masas que constituyen tuberculomas. En las tinciones de esputo no se observan bacilos acidorresistentes al alcohol. Con frecuencia el diagnóstico se realiza mediante prueba tuberculínica positiva.

Tuberculosis primaria progresiva

Resulta de incapacidad para desarrollar una respuesta inmunitaria celular suficiente para controlar la infección primaria. Con cierta frecuencia se trata de un niño o un adulto inmunodeficiente que puede desarrollar incluso diseminación hematógena. El inicio es incierto, con fiebre inexplicable, mal estado general o manifestaciones meníngeas.

Tuberculosis por reinfección

La tuberculosis por reactivación de focos latentes se relaciona con atenuación de la respuesta de linfocitos T

Es el ejemplo más claro de enfermedad que se presenta en un huésped previamente sensibilizado. Se considera que numerosas manifestaciones de esta enfermedad (incluso lesiones cavitarias en el pulmón) reflejan la patología causada por la respuesta inmunitaria. Los factores que favorecen la reactivación de focos latentes se relacionan con atenuación de la respuesta de linfocitos T e incluyen neoplasias, terapéutica con corticosteroides, infecciones virales, desnutrición y estrés; en ancianos, disminución de la actividad del sistema inmunológico. La localización del foco infeccioso determina la expresión clínica de la reactivación.

Tuberculosis pulmonar

La localización apical de la tuberculosis pulmonar en el adulto se atribuye con frecuencia al ambiente hiperoxigenado de los ápices y a la naturaleza aeróbica del bacilo tuberculoso, independientemente de otras circunstancias; por ejemplo: *a)* otras afecciones, como histoplasmosis y silicosis, que se desarrollan con mayor frecuencia en áreas subapicales posteriores del pulmón; *b)* la tuberculosis tiene localización apical posterior, más que apical, y *c)* las tuberculosis en poblaciones montañosas con presiones atmosféricas bajas tienen localizaciones apicales con mayor frecuencia que las de poblaciones con presiones atmosféricas más altas. Por ello, una teoría de Dock plantea que la producción de linfa es deficiente en los ápices a causa de factores hidrostáticos, sobre todo en áreas posteriores donde el pulmón tiene poco movimiento y el flujo linfático es mínimo. La localización apical de la tuberculosis es común en adolescentes y ancianos.

Los síntomas ocurren en forma insidiosa, con sudación nocturna o escalofríos (62%) y disnea (59%). En 44% de los casos se observa fiebre y en 29% hemoptisis; 33% de los pacientes tienen historia de tuberculosis y 20 % no presenta síntomas atribuibles a la enfermedad. El examen clínico revela matidez (27%) y estertores en los campos pulmonares superiores (28%); en ocasiones hay soplo anfrónico. En el momento del internamiento, 15% de los enfermos tienen hipertermia y sólo en 39% se recaba historia de fiebre. Es común observar tos y esputo debido a secreciones provenientes de la cavidad y por la irritación bronquial; la tos suele ser escasa, pero indica enfermedad avanzada. La hemoptisis abrupta e intensa debida a erosión de una arteria pulmonar por una cavidad en avance (aneurisma de Rasmussen) no era un episodio terminal raro en la época previa a la quimioterapia. Por lo común, el dolor torácico es causado por extensión de la inflamación a la pleura parietal.

Los datos físicos son inespecíficos; en general minimizan el grado de enfermedad y pueden estar ausentes.

La tuberculosis pulmonar se localiza sobre todo en zonas apicales porque éstas tienen mayor oxigenación y la naturaleza del bacilo es aeróbica

Veinte por ciento de los pacientes con tuberculosis pulmonar no presentan sintomatología específica

Hallazgos radiológicos

La radiografía de tórax es fundamental para establecer el diagnóstico, para determinar la extensión y carácter del trastorno, y para evaluar la respuesta terapéutica; aunque no es específica, algunas imágenes sugieren tuberculosis. El infiltrado nodular o en forma de parches en las áreas apicales o subapicales de los lóbulos superiores o del segmento superior de un lóbulo inferior debe generar sospecha importante de infección temprana. La infiltración bilateral de los lóbulos superiores con infiltrados blandos dispersos a modo de parches, sobre todo con cavitación, es muy sugerente de la enfermedad. Las cavidades pueden observarse mejor con radiografía descentrada o tomografía axial computada lineal. Los niveles hidroaéreos son poco comunes (menos de 10%) en la tuberculosis del lóbulo superior, pero frecuentes en las cavidades del lóbulo inferior. La diseminación broncogénica reciente por derrame del contenido de la cavidad infecciosa aparece como infiltrados múltiples, discretos, blandos, algodonosos, adyacentes a la cavidad, o bien como infiltrado confluyente en los sitios más remotos del pulmón.

Mediante radiografía de tórax es posible estimar tanto la cronicidad como ciertas características histopatológicas. Las lesiones productivas (granulomatosas) tienden a ser pequeñas y nodulares con bordes bien definidos, lo que indica escasa cantidad de microorganismos y buena respuesta del huésped. Las lesiones exudativas (neumónicas) tienden a mostrar bordes blandos no definidos y son más inestables. Las cicatrices fibróticas tienen bordes definidos y buen contraste. La caseificación causa mayor densidad. Las lesiones exudativas en proceso de curación primero reducen su tamaño y densidad, y a medida que se desarrolla la cicatrización se vuelven definidas. La tuberculosis del lóbulo inferior es muy inespecífica. La lesión neumónica con ganglios hiliares crecidos debe provocar sospecha de infección primaria.

La telerradiografía de tórax es aún el principal medio para establecer el diagnóstico; además es útil en la evaluación de complicaciones pulmonares

Datos de laboratorio

Los pacientes con SIDA que presentan cuenta leucocitaria de $CD4 < 0.20 \times 10^9$ células/L y patrón radiográfico atípico de tuberculosis tienen riesgo de infección tuberculosa

Los pacientes con SIDA y cuenta leucocitaria de CD4 menor de 200 son muy sensibles a infección por *M. tuberculosis*

y requieren tratamiento apropiado y aislamiento hasta que se excluya el diagnóstico de tuberculosis pulmonar.

Otros estudios de laboratorio muestran anemia normocítica y normocrómica, disminución de albúmina sérica y aumento de globulinas, lo que indica padecimiento crónico. La cuenta de leucocitos casi siempre es normal (en un porcentaje mínimo de casos puede ser mayor de 10 000); en menos de 10% de los pacientes hay monocitosis característica de la tuberculosis. Algunos sujetos con tuberculosis pulmonar tienen hipercalcemia, por lo general en las primeras semanas de tratamiento. En ocasiones pueden ocurrir otras alteraciones, dependiendo de la participación de otros órganos.

DIAGNOSTICO

Tres muestras de esputo son suficientes para confirmar la presencia de bacilo tuberculoso

El diagnóstico de presunción de tuberculosis depende por lo general de la sospecha clínica y una placa de tórax con patrón típico; la muestra de esputo positiva para bacilo acidorresistente al alcohol casi siempre es concluyente de infección. El análisis de esputo de 24 horas sólo se recomienda en caso de secreción mínima, y en la mayor parte de los casos bastan tres tomas de esputo. Cuando no hay esputo, éste puede inducirse con aerosoles de solución salina. La aspiración gástrica por la mañana, en ayunas, es una buena sustitución del esputo. En la actualidad, en el procedimiento inicial de tinción se emplea coloración de fluorocromo con auramina fenólica o auramina y rodamina; luego se procede a descoloración con ácido alcohol modificado y coloración de contraste con permanganato de potasio; este es un procedimiento menos laborioso y con mayor especificidad diagnóstica, cuya desventaja consiste en que se requiere microscopio de inmunofluorescencia. Las tinciones de Ziehl-Nielsen o la modificación de Kinyoun también son muy útiles.

La prueba de la tuberculina es útil para el diagnóstico cuando la induración es mayor de 10 mm después de inoculación de 5 UT

La prueba cutánea de la tuberculina es importante para el diagnóstico, pues cerca de 90% de las personas que presentan induración de 10 mm como respuesta a la inoculación de 5 unidades de tuberculina (UT), y casi todas las que muestran induración de 20 mm, están infectadas. Este criterio es útil en estudios de población, y permite mayor discriminación en poblaciones donde la sensibilización cruzada de otras micobacterias es un problema; sin embargo, induraciones de 5 a 10 mm también deben considerarse sospechosas. En más de 20% de los nuevos casos diagnosticados, la aplicación de 5 UT de PPD puede dar falsos negativos. La incidencia de prueba negativa es elevada, sobre todo en la tuberculosis miliar (hasta 50%) y la tuberculosis pleural (hasta 33%). La reacción negativa a la tuberculina no excluye tuberculosis, incluso con dosis de 250 UT. El diagnóstico definitivo requiere el cultivo y la identificación del bacilo tuberculoso.

En pacientes infectados con VIH y tuberculosis puede ocurrir una respuesta paradójica, relacionada con aumento de la reactividad de la prueba cutánea de la tuberculina después de haber iniciado la terapéutica antirretroviral; por ello la conversión de la prueba cutánea puede tener importantes implicaciones de salud pública.

La fibrobroncoscopia es útil en el diagnóstico de tuberculosis del lóbulo inferior

La fibrobroncoscopia con biopsia transtraqueal y lavados bronquiales es una forma eficaz de obtener material para el diagnóstico. Hasta 75% de los cultivos de muestras broncoscópicas positivas para micobacterias pueden deberse a otras micobacterias y no al bacilo tuberculoso (además, sin ocasionar enfermedad). La fibrobroncoscopia es útil sobre todo en tuberculosis del lóbulo inferior, en la que el número de bacterias es pequeño y la infección endobronquial es común.

En la actualidad se dispone de un sistema radiométrico (Bactec) para el cultivo de micobacterias, el cual, según el número de microorganismos en la muestra, es positivo en 2 a 6 días y reduce el tiempo de crecimiento en dos semanas. Se ha descubierto que su sensibilidad es comparable a los métodos tradicionales. Hay otros sistemas, como Septic Check AFB e Isolator con diferentes medios sólidos de cultivo, pero que aún no demuestran mayor sensibilidad y especificidad.

Nuevos métodos de cultivo radiométrico y no radiométrico (detección del CO₂ generado por metabolismo de las bacterias) podrían reducir de manera significativa el tiempo requerido para identificar *Mycobacterium tuberculosis*. Hay una nueva generación de técnicas rápidas basadas en biología molecular que en el futuro permitirán la detección directa y la identificación de micobacterias en muestras clínicas. Estos méto-

dos utilizan técnicas de amplificación rápida de ácidos nucleicos (como la reacción en cadena de la polimerasa) y posibilitan que el crecimiento de los cultivos incremente la sensibilidad de detección. Estudios recientes de mecanismos sobre la resistencia a fármacos por *M. tuberculosis* podrían facilitar el desarrollo de pruebas para detección directa de dicha resistencia en forma genética. Los ensayos de micobacteriófagos, que miden la actividad del fármaco más que las bases genéticas de resistencia, también ofrecerán una alternativa para la rápida detección de resistencia a medicamentos. Todos estos estudios tendrán un efecto importante para diagnosticar tuberculosis con rapidez y precisión.

Diagnóstico diferencial

La tuberculosis pulmonar puede confundirse con varias enfermedades infecciosas y no infecciosas; infecciones pulmonares crónicas, como la histoplasmosis; algunas infecciones por bacterias anaeróbicas, nocardia, actinomicosis, micobacterias atípicas y hongos, cuyas manifestaciones clínicas y radiológicas, y a veces los cambios histológicos, pueden semejar a los de la enfermedad tuberculosa. La sarcoidosis y el carcinoma broncogénico son ejemplos de enfermedades no infecciosas que pueden confundirse con tuberculosis.

También debe considerarse la relación entre tuberculosis y cáncer pulmonar, ya que el carcinoma broncogénico es 20 veces más frecuente en pacientes con tuberculosis que en la población general con los mismos hábitos de tabaquismo.

El diagnóstico diferencial se hace con nocardiosis, actinomicosis, histoplasmosis y cáncer pulmonar

TRATAMIENTO

La atención de los pacientes con tuberculosis debe ser individual, se buscará la infección entre familiares y otros tipos de contactos, y se efectuará tratamiento preventivo en personas infectadas con riesgo de desarrollar la enfermedad.

En algunos casos se hospitalizará a los pacientes y se les mantendrá en aislamiento respiratorio durante la fase inicial del tratamiento. Dos semanas de este régimen pueden disminuir el riesgo de infectividad, y después de este periodo son innecesarios el aislamiento y la hospitalización.

En casos de tuberculosis, además de establecerse el tratamiento adecuado se efectuará un estudio epidemiológico familiar y comunitario

En algunos casos, los pacientes con tuberculosis pulmonar deben permanecer hospitalizados hasta 15 días después de establecido el tratamiento

Elección del régimen

Estudios definitivos realizados en Estados Unidos, Gran Bretaña y otros países han demostrado que el tratamiento de infecciones sensibles durante nueve meses con regímenes a base de isoniazida y rifampicina proporciona buenos resultados en términos de reversión de la contagiosidad y ausencia de recaídas posteriores al tratamiento, pero no mejores que los obtenidos con regímenes de 18 a 24 meses que no incluyen rifampicina. Otros estudios revelan que los regímenes de seis meses que incluyen una "fase bactericida" inicial de dos meses a base de isoniazida, rifampicina, estreptomycina y pirazinamida (HRSZ), o etambutol en lugar de estreptomycina (HREZ), así como una "fase de continuación" con isoniazida y rifampicina durante cuatro meses, permiten obtener resultados similares a los de regímenes más prolongados. Las ventajas reales de la terapéutica más corta han llevado a la aceptación universal de los regímenes de nueve meses con isoniazida y rifampicina como tratamiento estándar, y al uso creciente de los regímenes de seis meses. La aparición de resistencia durante la terapéutica se debe casi siempre al descuido del paciente en cuanto al seguimiento del régimen.

Régimen estándar

La combinación de isoniazida (300 mg) y rifampicina (600 mg), administrada una vez al día en ayunas durante nueve meses, constituye en la actualidad un régimen establecido que muchos especialistas aconsejan para todas las formas de tuberculosis pulmonares y extrapulmonares.

En México, el tratamiento inicial consiste en administración de isoniazida, rifampicina y pirazinamida, con un régimen de sostén a base de isoniazida y rifampicina

Un grupo de investigadores estableció como alternativa válida, sobre la base de grandes series de casos bien estudiados, un régimen intermitente de nueve meses que consiste básicamente en dos dosis semanales. La isoniazida y la rifampicina se administran todos los días durante dos meses, y el resto del tratamiento dos veces por semana con la misma dosis de rifampicina pero con una dosis más alta (900 mg) de isoniazida. En estos casos no se ha registrado resistencia y la toxicidad es mínima.

Regímenes de seis meses

Estudios realizados hasta ahora permiten establecer las siguientes consideraciones: a) la pirazinamida es el agente fundamental que debe agregarse a la isoniazida y la rifampicina en dosis de 25 a 35 mg/kg; b) el periodo crítico de tratamiento son los dos primeros meses; c) cuando el periodo bactericida inicial es correcto, los resultados a largo plazo son excelentes, y d) la resistencia inicial a isoniazida, estreptomycina o ambas no afecta los resultados a seis meses cuando se usan los cuatro fármacos durante los dos primeros meses, pero se aconseja extender el tratamiento a nueve meses. Los resultados del tratamiento a seis meses con resistencia inicial a rifampicina son malos; en estos casos se recomienda terapéutica durante 18 a 24 meses.

Regímenes basados en isoniazida y etambutol

En casos de tuberculosis pulmonar moderada o leve, sensible a los antimicrobianos, el tratamiento de 18 a 24 meses con isoniazida (300 mg) y etambutol (15 a 18 mg/kg en pacientes externos y 25 mg/kg en pacientes hospitalizados), en combinación con estreptomycina (1 g) durante los dos primeros meses (o hasta que el esputo sea negativo en casos avanzados o sintomáticos) constituye un programa terapéutico eficaz, de bajo costo y confiable (cuadro 145-1).

Tuberculosis multirresistente

La principal multirresistencia del bacilo tuberculoso es a isoniazida y rifampicina

Mycobacterium tuberculosis multirresistente es resultado de prescripción o administración inadecuada del medicamento; esto puede ocurrir en pacientes tratados previamente (resistencia adquirida) o en sujetos infectados por otros pacientes con tuberculosis multirresistente (resistencia primaria). Hay evidencias de que la tuberculosis multirresistente tiene en la actualidad resistencia tanto a la isoniazida como a la rifampicina, y de que esta multirresistencia va en aumento en Estados Unidos y en otros países donde no se vigila el tratamiento con rifampicina. Se estima que 50 a 100 millones de personas en el mundo están infectadas con *M. tuberculosis* resistente a uno o varios fármacos.

La terapéutica de la tuberculosis multirresistente debe basarse en los resultados del análisis de susceptibilidad a fármacos. Los pacientes con tuberculosis resistente a isoniazida sólo responden bien al tratamiento corto con rifampicina, etambutol y pirazinamida. La enfermedad multirresistente es más difícil de tratar, aunque muchos pacientes pueden responder a regímenes de tratamiento con medicamentos de segunda línea si el organismo causal es susceptible a éstos (cuadro 145-2).

La tuberculosis multirresistente puede evitarse mediante identificación precisa de pacientes con diagnóstico temprano de tuberculosis que tengan mayor riesgo de resistencia a medicamentos primarios; por la administración de un régimen adecuado en todos los pacientes recién diagnosticados; por la supervisión total del tratamiento cuando menos durante su fase inicial (cuadro 145-3); mediante el uso combinado de medicamentos, y por un manejo correcto de las fallas en el tratamiento y las recaídas.

Embarazo y lactancia

La tuberculosis no tratada representa mayor peligro para la mujer embarazada y el feto que el tratamiento; sin embargo, no es indicación de aborto terapéutico. Se debe llevar

Cuadro 145-1. Fármacos antituberculosos de primera elección

Agente	Presentación	Dosis diaria (máxima)	Dos/5 dos o tres veces/semana* (máxima)	Reacciones adversas	Comentario
Estreptomicina	Frasco-ampula, 1 y 4g	15 mg/kg, IM (1 g);** pacientes > 40 años, 10 mg/kg, IM (500 a 750 mg)**	25 a 30 mg/kg; pacientes > 40 años, 20 mg/kg	Ototoxicidad y posible nefrotoxicidad	Disminuir la dosis en insuficiencia renal
Etambutol	Tabletas, 100 y 400 mg	15 a 25 mg/kg, PO (2.5 g)**	50 mg/kg (dos por semana); 25-30 mg/kg (tres por semana)	Neuritis óptica; erupción cutánea	25 mg/kg/día los primeros uno a dos meses o en caso de cepas resistentes a INH; disminuir la dosis en insuficiencia renal
Isoniazida	Tabletas, 100 y 300 mg; jarabe, 50 mg/5 ml; frasco-ampula	5 mg/kg PO o IM (300 mg)**	15 mg/kg (900 mg)*	Aumento de enzimas hepáticas; neuropatía periférica; hepatitis;*** hipersensibilidad	Es poco frecuente la neuropatía periférica en dosis de 5 mg/kg; se sugiere administrar piridoxina (50 mg/día) a pacientes con VIH, desnutrición, uremia, alcoholismo, diabetes, embarazo o trastornos convulsivos
Pirazinamida	Tabletas, 500 mg	15 a 30 mg/kg PO (2 g)**	50 a 70 mg/kg	Hepatitis,*** hiperuricemia, artralgias, erupciones cutáneas, intolerancia gastrointestinal	La hiperuricemia es frecuente, la gota es rara
Rifampicina	Cápsulas, 150 y 300 mg; frasco- ampula, 600 mg, IV	10-20 mg/kg PO (600 mg),** IV (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)*	Coloración anaranjada de secreciones y de orina; náuseas, vómito, fiebre, hepatitis,*** púrpura (rara)	Se puede administrar como suspensión de 10 mg/ml o IV; acelera la depuración de metadona, warfarina, estrógenos, digitálicos, corticosteroides, ketoconazol, ciclosporina, difenilhidantoína e hipoglucemiantes orales

Tomado de Amer Rev Resp Dis 1986;134:355-363. Medical Letter 1992;34:10. MMWR 1992;41:RR-10.

* Las dosis para el tratamiento de dos o tres veces por semana son las mismas, excepto para etambutol.

** Dosis normal para adultos.

*** Se debe indicar a los tratados con isoniazida, rifampicina y pirazinamida que refieran de inmediato cualquier síntoma de hepatitis (anorexia, náuseas, vómito, ictericia, malestar, fiebre >3 días o hiperestesia abdominal).

IM: intramuscular; IV: intravenoso; PO: oral.

a cabo un tratamiento efectivo con isoniazida y rifampicina. Podría incluirse etambutol, a menos que aparezca resistencia primaria a isoniazida. Aunque las organizaciones internacionales de la tuberculosis recomiendan el uso sistemático de pirazinamida, en Estados Unidos no se recomienda su uso general en mujeres embarazadas porque no hay suficientes datos sobre su teratogenicidad.

La isoniazida, la rifampicina y el etambutol cruzan la placenta, pero no han demostrado efectos teratogénicos. Si la mujer embarazada está recibiendo isoniazida, se recomienda el uso de piridoxina. La estreptomicina es el único fármaco antituberculoso con efectos riesgosos demostrados sobre el feto, ya que impide el desarrollo del oído y puede causar anomalías congénitas.

En la mujer embarazada, los medicamentos antifímicos de elección son isoniazida, rifampicina y etambutol

Cuadro 145-2. Tuberculostáticos de segunda elección

Agente	Presentación	Dosis diaria	Reacciones adversas	Controles
Capreomicina	Frasco-ampula, 1 g	15 a 30 mg/kg, IV (1 g)*	Toxicidad auditiva, vestibular y renal	Audiometría, función vestibular y renal
Cidoserina	Cápsulas, 250 mg	1 g	Psicosis, erupción cutánea, convulsiones	Evaluar el estado mental
Etionamida	Tabletas, 250 mg	15 a 20 mg/kg, PO (1 g)	Intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad, hipersensibilidad	Enzimas hepáticas
Kanamicina	Frasco-ampula, 75 mg, 500 mg y 1 g	13 a 30 mg/kg, IM	Toxicidad auditiva vestibular (rara) y renal	Audiometría, función vestibular, insuficiencia renal
PAS	Tabletas, 500 mg y 1 g	12 g	Intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad, sobrecarga de sodio, hipersensibilidad	

* Dosis diaria habitual para adultos.

IM: intramuscular; IV, intravenoso; PO oral.

La kanamicina y la capreomicina tienen potencial tóxico; sin embargo, hay pocos datos comprobados sobre sus efectos en el feto. Deben evitarse tanto la cicloserina como la etionamida, ya que aún se desconocen sus riesgos.

Debido a sus bajas concentraciones en la leche materna, los medicamentos antituberculosos no producen toxicidad en lactantes, y por lo mismo no deben considerarse como terapéuticos o profilácticos en el lactante.

Nuevos medicamentos antituberculosos

Hay nuevos medicamentos antituberculosos que ya se han evaluado en niños y adultos, aunque la mayor parte no se ha probado en regímenes multifarmacológicos; sin embar-

Cuadro 145-3. Control del tratamiento

	Primer mes	Segundo mes	Tercer mes al final
Evaluación médica	Por lo menos dos veces	Dos veces por mes	Una vez por mes si el paciente está asintomático y el examen directo y el cultivo son negativos
Bacteriología	En principio, tres a seis muestras de esputo para el diagnóstico; prueba de susceptibilidad a todas las cepas	Examen directo del esputo y cultivo dos veces al mes hasta que el frotis sea negativo y el paciente esté asintomático	Examen directo y cultivo del esputo dos veces al mes hasta que el examen directo del esputo sea negativo* y el paciente esté asintomático; luego una vez al mes
Control farmacológico**	Estudios báscos de laboratorio en pacientes >35 años; interrogar y observar por posible evidencia de toxicidad; efectuar estudio si se produce	Interrogar y observar por posible evidencia de toxicidad; efectuar estudio si ocurriera	Interrogar y observar por posible evidencia de toxicidad; efectuar estudio si ocurre

* Efectuar cultivos por lo menos una vez al mes hasta que sean negativos. Es el método más confiable para detectar fracaso terapéutico. La conversión del esputo debe producirse en un periodo de tres meses. Examinar a los pacientes con tratamiento fallido por posible incumplimiento y resistencia a los fármacos.

** Individualizar el control de la toxicidad con base en fármacos administrados, edad del paciente y otros factores, como consumo de bebidas alcohólicas y administración farmacológica concomitante.

go, por el aumento de casos de multirresistencia, podrían utilizarse en algunas circunstancias.

Los macrólidos y las quinolonas son una opción en casos de multirresistencia

Amlkacina

Es altamente bactericida contra *M. tuberculosis in vitro*. La dosis es de 15 mg/kg/día durante cinco días a la semana, por vía intramuscular o intravenosa. La concentración inhibitoria mínima para la mayor parte de las cepas de *M. tuberculosis* es de 4 a 8 µg/ml. Es necesario vigilar sus efectos nefrotóxicos y ototóxicos.

Cuando la sensibilidad a capreomlcina y amlkacina es similar, la capreomlcina debe usarse en personas mayores de 60 años debido a los mayores efectos secundarios de la amlkacina.

Quinolonas

Las fluoroquinolonas también han demostrado actividad *in vitro* contra *M. tuberculosis*. En Estados Unidos se autorizó ya el uso de ofloxacina y ciprofloxacina para el tratamiento de la tuberculosis.

La ofloxacina y la ciprofloxacina tienen buena actividad *in vitro* sobre *M. tuberculosis*

La concentración inhibitoria mínima es de 1 µg/ml para la mayor parte de las cepas de *M. tuberculosis*, en comparación con máximos de concentración sérica de ciprofloxacina de 4.3 µg/ml, una a dos horas después de una dosis de 750 mg de este fármaco, y de 4.6 µg/ml de un pico de concentración sérica de una dosis múltiple de ofloxacina de 400 miligramos.

En pacientes con tuberculosis pulmonar multirresistente se han informado buenos resultados con dosis de 300 u 800 mg de ofloxacina una vez al día durante nueve meses a un año. La ciprofloxacina se recomienda en dosis de 750 mg cada 12 horas o en una sola dosis de 1 500 mg diarios.

Deben cuidarse los efectos secundarios, sobre todo en el metabolismo hepático. Su aplicación en niños requiere vigilancia estrecha.

Rifabutina

Es un derivado espiropiperidil de la rifamicina que presenta actividad *in vitro* contra cepas de *M. tuberculosis* resistentes a rifampicina. La rifabutina se absorbe con rapidez en el tracto gastrointestinal, con niveles séricos máximos de 0.49 µg/ml cuatro horas después de una dosis de 300 mg. Su vida media es de 16 horas, con niveles cinco a 10 veces mayores en tejidos que en suero. Aún no se conocen con claridad las implicaciones clínicas de su uso terapéutico. Las cepas de *M. tuberculosis* con concentración sérica inhibitoria de <0.5 µg/ml quizá puedan considerarse "moderadamente susceptibles" a este fármaco, que es menos hepatotóxico que la rifampicina.

La rifabutina y la rifapentina, derivados de la rifampicina, son mejor tolerados y tienen menos efectos hepatotóxicos

La indicación principal para el uso de rifabutina es en combinación con varios medicamentos antituberculosos en la terapéutica de tuberculosis resistente a rifampicina; además, como medida profiláctica en pacientes infectados por VIH con subpoblación de células T-CD4 menor de 100. La dosis en el adulto es de 150 a 300 mg/día durante ocho semanas, y después en tratamiento intermitente durante 16 semanas.

Rifapentina

Es un derivado 3-(4-ciclopentilpiperacililnometil) de la rifamicina con actividad *in vitro* contra *M. tuberculosis* y el complejo *M. avium* superior a la rifampicina. La experiencia clínica con este fármaco es limitada; en la actualidad se indica en ensayos clínicos para la fase de seguimiento, combinado con isoniazida en regímenes de seis meses. Aún no se establece la dosis óptima, ya que en algunos estudios se ha encontrado un alto porcentaje de recaídas.

La rifapentina es el medicamento de elección en el paciente con resistencia a la rifampicina

La clofazimina asociada a interferón gamma restablece la actividad fagocítica y microbicida de los linfocitos

Clofazimina

Es una iminofenazina sustituida que ejerce acción bactericida sobre *Mycobacterium leprae*. Inhibe el crecimiento de micobacterias y se une al DNA micobacteriano, lo que ocasiona inhibición de la transcripción. En combinación con interferón gamma revierte la inhibición de la actividad fagocítica y microbicida causada por la fracción 25 kD de *M. tuberculosis*.

La concentración sérica máxima de clofazimina después de una dosis única de 300 mg es de 1.0 µg/ml. La concentración inhibitoria mínima para *Mycobacterium avium* aislado en pacientes sin SIDA fue entre 0.1 y 1.0 µg/ml, y en pacientes con SIDA fue de 1.0 a 5.0 µg/ml. Aún no se determina la concentración inhibitoria mínima para *M. tuberculosis*.

Las reacciones adversas son decoloración de la piel, malestar gastrointestinal, dolor abdominal y depósito de cristales en diferentes órganos.

La claritromicina y la azitromicina tienen buena concentración inhibitoria *in vitro* contra el bacilo tuberculoso

Macrólidos

Son derivados de la especie *Streptomyces* y fundamentalmente de la estructura de la eritromicina, con patrón de sustitución en el anillo de lactona. Los principales fármacos de este grupo son azitromicina, roxitromicina y claritromicina; este último es el de mayor impacto clínico, sobre todo en el complejo *avium*; se ha utilizado en casos de resistencia en la infección por *M. tuberculosis*. La dosis recomendada de claritromicina es de 500 a 1 000 mg/dos veces al día, y de azitromicina, de 500 mg/día.

Antibióticos e inhibidores beta-lactámicos

Cuando la amoxicilina se combina con un inhibidor beta-lactámico, su actividad *in vitro* contra *M. tuberculosis* mejora de manera importante. Los inhibidores beta-lactámicos no poseen actividad antimicobacteriana intrínseca, pero pueden inhibir a la enzima que ocasiona la resistencia de *M. tuberculosis* a los antibióticos beta-lactámicos. En estudios *in vitro* con cepas de *M. tuberculosis* se obtuvo una concentración inhibitoria mínima de 4 mg/ml, en comparación con una >32 mg/ml de amoxicilina sola. Dos horas después de una dosis oral de 500 mg de amoxicilina se obtuvieron concentraciones máximas de 7.5 µg/ml. No hay estudios *in vivo* del efecto combinado de estos medicamentos contra *M. tuberculosis*.

Se ha utilizado interferón gamma en aerosol en dosis de 500 µg tres veces por semana durante un mes como adyuvante en pacientes con tuberculosis multirresistente que previamente no respondieron a la terapéutica, con buenos resultados y reducción de lesiones cavitarias.

PROFILAXIS

La mayor parte de evidencias indican que la vacunación con bacilo de Calmette-Guerin disminuye 60 a 80% la incidencia de tuberculosis en una población determinada. La eficacia preventiva de esta vacuna, que sólo es aplicable en personas negativas a tuberculina, por lo menos iguala a la quimioprofilaxis.

La vacunación no previene la infección pero limita con rapidez la proliferación. En la actualidad, en países con alto riesgo de infección por *M. tuberculosis* se recomienda la administración de BCG tan pronto como sea posible después del nacimiento. La vacuna no debe administrarse a niños con infección sintomática por virus de la inmunodeficiencia humana.

QUIMIOPROFILAXIS

La terapéutica preventiva con isoniazida es útil en personas infectadas con alto riesgo de progresión hacia la enfermedad. El riesgo de hepatitis por isoniazida aumenta de

manera sustancial después de los 35 años de edad, y debe interrumpirse su administración en pacientes sintomáticos con pruebas funcionales hepáticas anormales. Alrededor de 10 a 20% de los pacientes que reciben isoniazida desarrollan anomalías leves en las pruebas funcionales hepáticas, que en la mayor parte de los casos tienden a resolverse; pero si los resultados son tres a cinco veces mayores que los valores normales, debe suspenderse el tratamiento. Si se sospecha que los microorganismos son resistentes a isoniazida o no pueden tolerarla, se recomienda terapéutica con rifampicina, cuya eficacia profiláctica no se ha demostrado de manera fehaciente. La duración sugerida del tratamiento con isoniazida es de seis a 12 meses.

La American Thoracic Society recomienda seis meses de terapéutica preventiva sólo si la radiografía de tórax es normal; de otra forma debe administrarse tratamiento completo durante 12 meses. De manera adicional, los pacientes seropositivos para VIH

Cuadro 145-4. Quimloprofilaxis antituberculosa en Estados Unidos (recomendaciones del Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis)

INDICACIONES

1. Grupos de alto riesgo (los sujetos de cualquier categoría deben recibir tratamiento independientemente de la edad, a menos que ya se hubieran tratado)
 - a. Individuos infectados por VIH y PPD ≥ 5 mm e individuos con riesgo de VIH con serología desconocida, pero con sospecha de infección
 - b. Contactos cercanos de casos nuevos con PPD ≥ 5 mm. Los niños y los adolescentes con PPD negativa que estuvieron en contacto estrecho con individuos infectados en los últimos tres meses son candidatos a quimloprofilaxis en tanto no se compruebe PPD negativa 12 semanas después del contacto
 - c. Seroconversión reciente con aumento de PPD en los últimos dos años a ≥ 10 mm para individuos < 35 años, y aumento de ≥ 15 mm para individuos mayores de 35 años
 - d. Sujetos con evidencia radiológica de zonas fibróticas que probablemente correspondan a lesiones de tuberculosis cicatrizadas y PPD ≥ 5 mm
 - e. Usuarios de drogas inyectables seronegativos para VIH con PPD ≥ 10 mm
 - f. Sujetos con enfermedades relacionadas con mayor riesgo de tuberculosis y PPD > 10 mm; por ejemplo, silicosis, diabetes mellitus (sobre todo de control irregular), corticoterapia (prednisona > 15 mg/día por más de dos a tres semanas), otros tratamientos inmunosupresores, enfermedades hematológicas y linfoproliferativas (como leucemia y linfoma de Hodgkin), nefropatía terminal y cuadros relacionados con rápida pérdida de peso o desnutrición crónica (p. ej., gastrectomía, puente yeyunoileal y pérdida de peso de 10% o más por debajo del peso idóneo)
2. Individuos menores de 35 años con PPD ≥ 10 mm
 - a. Extranjeros nacidos en países con alta prevalencia de tuberculosis
 - b. Poblaciones de bajos ingresos con atención sanitaria deficiente (p. ej., negros, latinoamericanos e indios americanos)
 - c. Médicos residentes en instituciones para enfermos crónicos

QUIMIOPROFILAXIS

1. Esquema ordinario: isoniazida, 300 mg/día durante seis a 12 meses
 - a. Los sujetos con infección por VIH y aquellos con imágenes radiológicas estables, compatibles con tuberculosis pasada, deben recibir tratamiento durante 12 meses
 - b. Otros, de seis a 12 meses
2. Terapéutica bajo control directo: isoniazida en dosis de 15 mg/kg (hasta 900 mg) dos veces por semana
3. Cepas polirresistentes: la decisión terapéutica dependerá del grado de exposición, las características del huésped y la sensibilidad *in vitro* de la cepa de contacto. Los trabajadores de la salud con infección por VIH tienen 40 veces más probabilidades de presentar enfermedad activa. Los esquemas recomendados (dependientes de los resultados de pruebas de sensibilidad) son: pirazinamida + fluoroquinolona o pirazinamida + etambutol. La duración del tratamiento es de 12 meses para sujetos con infección por VIH y de seis meses para el resto

CONTROL

El personal capacitado debe controlar en forma mensual a los pacientes. Las mujeres negras e hispanas quizá presenten mayor riesgo de reacción grave o fatal (sobre todo en el posparto) y se les debe controlar con mayor frecuencia. El propósito del control es evaluar el cumplimiento y la toxicidad (neuropatía periférica y hepatotoxicidad)

con criterios completos para profilaxis deben recibir como mínimo 12 meses de terapéutica preventiva. En la actualidad la rifabutina es el fármaco de primera elección en la profilaxis contra infección diseminada por el complejo *M. avium* en pacientes con infección por VIH. En el cuadro 145-4 se señala la terapéutica preventiva recomendada para grupos de alto riesgo.

Casos en que se recomienda terapéutica preventiva

1. Sujetos con infección por VIH y sujetos con factores de riesgo para infección por VIH en quienes se desconoce el estado de la infección, pero se sospecha su existencia.
2. Sujetos en contacto estrecho y reciente con pacientes infectados de tuberculosis.
3. Sujetos con conversión de prueba de tuberculina reciente (incremento > 10 mm en dos años en menores de 35 años de edad, y > 15 mm en mayores de 35 años).
4. Sujetos con condiciones médicas en quienes se ha comprobado riesgo mayor de tuberculosis, individualizando en cada caso el riesgo de infección, como sigue:
 - a. Diabetes mellitus.
 - b. Terapéutica prolongada con corticosteroides.
 - c. Terapéutica inmunosupresora.
 - d. Algunas enfermedades reticuloendoteliales o hematológicas.
 - e. Usuarios de drogas inyectables con seronegatividad para VIH.
 - f. Enfermedad renal terminal.
 - g. Condiciones clínicas relacionadas con pérdida de peso sustancial o desnutrición crónica.

Se recomienda la terapéutica preventiva en sujetos con infección por VIH o con factores de riesgo para infección por VIH en quienes se desconoce el estado de la infección, pero se sospecha su existencia; en sujetos en contacto estrecho y reciente con pacientes infectados de tuberculosis; en sujetos con conversión de prueba de tuberculina reciente; en sujetos con condiciones médicas comprobadas de mayor riesgo de tuberculosis en quienes debe individualizarse el riesgo de infección.

También se recomienda en sujetos mayores de 35 años que pertenezcan a los grupos de alta prevalencia señalados en el cuadro 145-4, si la prueba de tuberculina es positiva (> 10 mm), aun sin los anteriores factores de riesgo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Ad Hoc Committee of the Scientific Assembly on Microbiology, Tuberculosis and Pulmonary Infection. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Clin Infect Dis* 1995;21:9-27.
- Burwen DR, Bloch AB, Griffin LD, Ciesielski CA, Stern HA, Onorato IM. National trends in the concurrence and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155(12):1281-6.
- Condos R, Rom WN, Schlager NW. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. *Lancet* 1997;349(9064): 1513-5.
- Crawford JT. New technologies in the diagnosis of tuberculosis. *Semin Respir Infect* 1994;9(2):62-70.
- Dannenberg M. Immunopatogenia de la tuberculosis pulmonar. *Hospital Practice* 1994;3(1):37-45.
- Hass DW, Des Prez RM. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome: a historical perspective on recent developments. *Am J Med* 1994;96(5):439-50.
- O'Brien RJ. Drug resistant tuberculosis: etiology, management and prevention. *Semin Respir infect* 1994;9(2): 104-12.
- Tam CM, Chan S, Lam CW, Leung CC, Kam KM, Morris JS, Mitchison DA. Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of treating pulmonary tuberculosis. Initial report. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6Pt 1): 1726-33.

146 ■ Asma bronquial

Julián Espinosa Rey
Ma. Luisa Orduña Garrido
Joaquín López Barcena

DEFINICIÓN

Se caracteriza por inflamación y obstrucción reversible de las vías aéreas. Es producto de respuesta bronquial excesiva a diferentes estímulos y se manifiesta clínicamente por paroxismos de disnea, sibilancias y tos.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se estima una prevalencia promedio de asma bronquial de 4 a 10% en la mayor parte de las poblaciones. En 50% de los casos la presentación ocurre antes de los 10 años, en 33 % antes de los 40 años y en 17 % después de esa edad. En niños, la relación varón:mujer es de 2:1, pero se equilibra después de los 30 años.

En 50% de los casos la presentación ocurre antes de los 10 años, en 33% antes de los 40 años y en 17% después de esa edad; la relación varón:mujer en niños es de 2:1, pero se equilibra después de los 30 años

CLASIFICACIÓN

Para su estudio, el asma bronquial se ha dividido en dos grandes grupos:

1. Asma extrínseca (alérgica o atópica), que se relaciona con historia personal o familiar de procesos alérgicos, eosinofilia, niveles séricos altos de IgE y pruebas de reacción cutánea positivas. Hasta 70% de los casos se inician en edades tempranas.
2. Asma intrínseca (no alérgica). No tiene antecedentes de alergia, la eosinofilia es rara, los niveles séricos de IgE son normales y las pruebas cutáneas negativas. Se presenta con frecuencia en adultos y suele evolucionar a enfermedad progresiva y persistente. Pueden aparecer enfermos con características mixtas.

ETIOPATOGENIA

Aún se desconoce el mecanismo etiopatogénico preciso; no obstante, se sabe que ocurre gracias a una intensa y compleja interacción de diferentes células y sus productos de liberación, y que éstos son resultado del daño que producen al epitelio bronquial diferentes estímulos, tanto endógenos como exógenos (los más frecuentes son virus, polvos irritantes, ejercicio, fármacos, citocinas, algunas fracciones del complemento y estrés psicológico).

Se han descrito tres fases en la etiopatogenia del asma bronquial:

1. *Fase temprana*. Su duración es de minutos y se caracteriza por broncospasmo. Se debe a desgranulación de mastocitos, que al ser activados por un estímulo condicionan la liberación de histamina, prostaglandinas (PGD₂), leucotrienos (LTC₄) y otras citocinas y enzimas que, además de producir daño a la mucosa bronquial, sirven como factores quimiotácticos para el reclutamiento de nuevas células y mediadores de la inflamación.
2. *Fase tardía*. Su duración es de horas; se caracteriza por la amplificación y perpetuación de los eventos ya iniciados, en que la liberación de citocinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, FNTa), prostaglandinas, leucotrienos, radicales libres de oxígeno y otros mediadores celulares mantienen el broncospasmo, al que se añaden edema, inflamación e hiperreactividad bronquial. En esta fase es fundamental la liberación de IgE por señales tanto de los linfocitos B y T como de la citocina IL-4.
3. *Fase crónica*. Depende de la activación continua y crónica de células CD4, así como de la eosinofilo-poyesis que se mantiene activada por los mediadores y células que perpetúan el daño epitelial, la hipersecreción y la hiperreactividad bronquial. La llegada de un nuevo estímulo agudiza y exacerba estos mecanismos etiopatogénicos. La activación de fibroblastos por algunas citocinas produce colágeno tipos 3 y 5 y fibronectina, que ocasionan el engrosamiento y la fibrosis de la membrana basal; estas alteraciones pueden progresar hacia proceso obstructivo completo, pero reversible a obstrucción parcial permanente.

La fase temprana dura unos minutos, se caracteriza por broncospasmo, hay liberación de histamina, prostaglandinas, leucotrienos y otras citocinas, y factores quimiotácticos mediadores de la inflamación

La duración de la fase tardía es de horas; hay liberación de citocinas, prostaglandinas, leucotrienos, radicales libres de oxígeno y otros mediadores celulares que mantienen el broncospasmo; es fundamental la liberación de IgE

La fase de cronicidad depende de la activación continua y crónica de células CD4, así como de la eosinofilo-poyesis que mantienen activada los mediadores y células que perpetúan el daño epitelial, la hipersecreción y la hiperreactividad bronquial

FISIOPATOLOGÍA

El espasmo, el edema y la hipersecreción bronquial aumentan la resistencia al flujo aéreo y alteran de manera característica los índices de flujo espiratorio (como VEF_i, PEFR [*peak expiratory flow rate*; velocidad de flujo espiratorio máxima] y capacidad vital, que pueden reducirse a más de 30%). La hipoxia, la hipocapnia y la alcalosis respiratoria son hallazgos frecuentes; pero si aparecen hipercapnia y acidosis metabóli-

ca deben considerarse datos de máxima gravedad. Es común que la obstrucción predomine en las pequeñas vías.

La resistencia al flujo espiratorio causa presión alveolar positiva al final de la espiración (PEEP), que se denomina intrínseca, o presión autopositiva al final de la espiración (auto-PEEP).

DATOS HISTOPATOLOGICOS

Los pulmones están sobredistendidos y no se colapsan al abrir la cavidad pleural. En los bronquios se observa disrupción del epitelio, edema, hiperemia y aumento de secreciones. En el microscopio destacan hipertrofia del músculo bronquial, hiperplasia, dilatación de vasos sanguíneos en mucosa y submucosa, engrosamiento de la membrana basal, hiperplasia de glándulas submucosas y abundantes infiltrados de células inflamatorias con predominio franco de eosinófilos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El ataque agudo se inicia con paroxismos de disnea, sibilancias espiratorias, tos y expectoración. El paciente se muestra angustiado, taquipneico, diaforético y con taquicardia; la presencia de cianosis y tiros intercostales indica mayor gravedad. Las sibilancias inspiratorias o el silencio total en la auscultación revelan broncospasmo grave y generalizado. El pulso paradójico y la diferencia de presión arterial inspiratoria y espiratoria mayor de 10 mmHg se consideran una guía clínica que indica importante caída del VEFi. La respiración abdominal paradójica sugiere fatiga diafragmática que precede al paro respiratorio.

Los ataques suelen ser más frecuentes durante la noche, y su gravedad, frecuencia y duración son muy variables; en ocasiones la única manifestación es la sensación de opresión torácica. La función pulmonar suele permanecer alterada, aun concluido el ataque. Los individuos con mayor riesgo de presentar *status asmáticos* son los que sufren ataques recurrentes, de edad media o avanzada, y aquellos con historia de asma menor de 10 años.

Los pacientes con *status asmaticus* pueden cursar con hipotensión arterial ocasionada por retorno sanguíneo comprometido y disfunción diastólica, ya que el llenado ventricular derecho es afectado durante la espiración y en la inspiración hay mayor llenado, lo que al final genera gasto bajo. Esta diferencia de presión sanguínea sistólica durante inspiración y espiración se denomina "pulso paradójico", el cual se acentúa en los ataques graves de asma y condiciona hipotensión sistémica, además de la relativa deshidratación que acompaña a estos enfermos.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La eosinofilia, los valores altos de IgE y la presencia de eosinofilia en esputo y líquido de lavado bronquial apoyan el diagnóstico

Ninguno de ellos es específico, pero los siguientes datos sugieren o apoyan el diagnóstico: eosinofilia; valores altos de IgE en suero, esputo y líquido de lavado bronquial; espirales de Curschman; cristales de Charcot-Leyden, y cuerpos de Creola en esputo. Las pruebas cutáneas ayudan a identificar el antígeno. Las alteraciones de la función respiratoria ya mencionadas y la hipertrofia ventricular derecha con sobrecarga sistólica complementan la sospecha. La radiografía de tórax es de utilidad sobre todo para el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

Los medicamentos para el manejo del asma se dividen en dos grandes grupos: broncodilatadores y antiinflamatorios.

Broncodilatadores

- Agonistas adrenérgicos beta (catecolaminas, resorcinolos y saligeninas).
- Metilxantinas (teofilina).
- Anticolinérgicos (atropina, bromuro de ipratropio y glicopirrolato).

Todos brindan alivio sintomático pero no previenen ni disminuyen la hiperreactividad bronquial. Producen broncodilatación, aumentan y mejoran el movimiento ciliar y disminuyen la liberación de mediadores de mastocitos y basófilos.

Las catecolaminas más utilizadas son epinefrina e isoproterenol; se emplean en el ataque agudo y sólo por vía parenteral.

Los resorcinolos de mayor uso son terbutalina, salbutamol y metaproterenol. Muchos autores los consideran como fármacos de elección en el ataque agudo y para prevenir el asma por ejercicio. Se pueden emplear por vía oral, parenteral o inhalatoria. Recientemente se ha cuestionado su uso.

La teofilina reduce la fatiga muscular y aumenta la respuesta ventilatoria a la hipoxia; es útil tanto en asma moderada como grave, en especial en los ataques nocturnos. La dosis de aminofilina es de 6 mg/kg administrados en 20 o 30 minutos, para después continuar con 0.2 a 0.9 mg/kg/h durante 12 horas. Los niveles terapéuticos óptimos son de 10 a 20 µg/ml y sus efectos tóxicos aparecen con niveles superiores a 30 µg/mlilitro.

Los anticolinérgicos se utilizan poco en la actualidad. Son vagolíticos, el inicio de su acción es más lento y su efecto, que se considera aditivo, es menor que el de los simpaticomiméticos. El glicopirrolato es un compuesto cuaternario de amonio con propiedades anticolinérgicas similares a la atropina pero con menor toxicidad (10 µg/kg); también se utiliza en nebulizador con buenos resultados. En general, los anticolinérgicos pueden usarse en combinación con terapéutica convencional del estado asmático, y tienen mejor aplicación en pacientes con enfermedad pulmonar crónica.

Antiinflamatorios

Son la base de la terapéutica actual, ya que la inflamación es un suceso fundamental en la etiopatogenia del asma.

Los corticosteroides son los antiinflamatorios más efectivos. Bloquean muchos de los mecanismos que participan en el proceso inflamatorio, ya que impiden la síntesis de leucotrienos, prostaglandinas, ácido araquidónico y otros eicosanoides; previenen la migración dirigida y la activación de células inflamatorias, y es probable que participen en la regulación de receptores de agonistas beta en las células del músculo liso del árbol bronquial. Los más utilizados son los siguientes: por vía sistémica, hidrocortisona y metilprednisolona; por vía oral, prednisona, y por vía inhalatoria, beclometazona, triamcinolona, flumisolide y budesonida. La dosis inicial de metilprednisolona en el estado asmático es de 60 a 125 mg por vía intravenosa cada seis horas durante las primeras 24 a 48 horas; después se continúa por vía oral. La hidrocortisona se administra en cargas rápidas intravenosas de 2 mg/kg c/4 h, o bien una carga inicial con la misma dosis seguida de administración intravenosa continua de 0.5 mg/kg/h. Se ha demostrado que el uso continuo de esteroides inhalados reduce la reactividad bronquial, mejora la función pulmonar y disminuye la necesidad de usar agonistas beta.

El cromolín sódico es un antiinflamatorio no esteroideo que impide la desgranulación de mastocitos, por lo que previene el asma aguda y crónica. Se considera la terapéutica profiláctica idónea, aunque la respuesta de los pacientes es variable. Su utilidad es mayor en niños; se usa por vía inhalatoria y su aplicación continua disminuye la necesidad de esteroides.

El nedocromil sódico tiene propiedades similares al cromolín pero con mejor actividad y mayor espectro clínico. Recientemente se han utilizado los modificadores de leucotrienos zafirlukast y zileuton, pero aún no se prueba del todo su efecto.

El sulfato de magnesio (MgSO₄) ha recibido considerable atención en la literatura reciente como adyuvante en el manejo del asma severa, aunque su uso es controvertido. Produce broncodilatación y relajación del músculo liso mediante inhibición de la capta-

Los broncodilatadores consisten en agonistas beta adrenérgicos (catecolaminas, resorcinolos y saligeninas); metilxantinas (teofilina); anticolinérgicos (atropina, bromuro de ipratropio y glicopirrolato)

Los antiinflamatorios consisten en corticoides, que se consideran los más eficaces. Los más utilizados por vía sistémica son hidrocortisona y metilprednisolona; por vía oral, prednisona, y por vía inhalada, beclometazona, triamcinolona, flumisolide y budesonida. El cromolín sódico se utiliza para tratamiento profiláctico

ción celular de calcio e inhibición de la liberación de calcio desde las vesículas en el retículo sarcoplásmico; además, estabiliza la membrana de los mastocitos, previene la liberación de mediadores y bloquea el incremento adicional del flujo de iones de calcio.

Se están investigando otros fármacos, como metotrexato, ciclosporina, sales de oro, ketotifén y algunos bloqueadores de los receptores de leucotrienos (MK-571 y MK-674), pero aún está por definirse su utilidad.

COMPLICACIONES

Deben considerarse siempre las infecciones agregadas, el neumotorax, el neumomediastino, el enfisema subcutáneo y la aspergilosis.

PRONOSTICO

La muerte por asma es poco común (0.3/100 000 asmáticos), pero en los últimos años se ha informado incremento de mortalidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Blaiss M. Outcomes analysis in asthma. JAMA 1997;278:1874-80.
 Emond SD, Carilargo CA, Nowak RM. Advances, opportunities and the new asthma guidelines. Ann Emerg Med 1998;31:590-4.
 Fabbri LM, et al. Physiologic consequences of long-term inflammation. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:S195-S198.
 Goldstein RA, Paul WE, Metcalfe DD, Busse WW, Reece ER. Asthma. Ann Intern Med 1994;121:ft9X-708
 Jagoda A, Shepherd SM, Spevitz A, Joseph MM. Refractory asthma. Ann Emerg Med 1997;29:262-81
 Kumar A, Busse W. Airway inflammation in asthma. Scient Amer Scien Med 1995;2:38-47.

147 ■ Cancer de pulmón

*Ignacio León Paoletti
 Ricardo Jara Espino
 Julián Espinosa Rey*

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En la actualidad, el cancer pulmonar es el tumor maligno que ocupa el primer lugar de mortalidad en varones y mujeres en Estados Unidos, país en el que se detectan casi 180 000 nuevos casos al año con incidencia máxima entre los 55 y los 65 años de edad. En México es la primera causa de muerte en varones y la tercera en mujeres.

Aunque es más frecuente en varones, su incidencia al parecer tiende a estabilizarse, y en mujeres se observa cada vez más a menudo. La proporción varón:mujer disminuyó de 8.8:1 en 1960 a 2.4:1 en 1972, con tendencia continua a equilibrarse. Este cambio se atribuye a diferentes factores, como menor consumo de cigarrillos por la población en general, sobre todo en varones; características de los cigarrillos que se consumen en la actualidad (con filtro, y bajos en nicotina y alquitrán), y cambios en el tipo y número de carcinógenos ambientales; en la mujer, la explicación más convincente es el inicio más temprano y más frecuente del tabaquismo.

En el momento del diagnóstico, sólo 15% de los pacientes tienen enfermedad localizada, 25% presenta extensión a ganglios linfáticos regionales y más de 55% sufren

El cancer pulmonar predomina en varones, pero la proporción varón:mujer disminuye con tendencia a equilibrarse, lo que se atribuye a factores como disminución en el consumo de cigarrillos en varones; inicio más temprano y más frecuente del tabaquismo en la mujer; diferentes características de los cigarrillos consumidos en la actualidad, y cambios en el tipo y número de carcinógenos ambientales

metástasis a distancia. Es importante señalar que la supervivencia global a cinco años aumentó de 8% en el decenio de 1960 a 14% en el decenio de 1990. Al parecer, las causas de esta variación son los progresos en el tratamiento combinado con intervención quirúrgica, radioterapia y poliquimioterapia, y en menor grado mejores técnicas de diagnóstico histopatológico.

Por lo tanto, el cáncer primario de pulmón es un problema de salud pública cuyo pronóstico, en términos generales, es aún desfavorable; sin embargo, un enfoque ordenado en el diagnóstico y conocimiento del comportamiento biológico y clínico del tumor permite ahora seleccionar el mejor tratamiento curativo o paliativo en cada paciente.

ETIOLOGÍA

El hábito de fumar es el factor de riesgo más importante de cáncer pulmonar. El riesgo relativo de padecer esta enfermedad aumenta 20 veces en personas que fuman más de 25 cigarrillos al día y 1.5 veces por la exposición pasiva a largo plazo al humo del mismo. El índice tabáquico, expresado en "paquetes-año" (cada paquete por lo general contiene 20 cigarrillos), muestra una clara relación de dosis-respuesta entre tasa de mortalidad por cáncer y cantidad total de cigarrillos fumados; esto es, en un varón que fume 20 cigarrillos diarios durante 20 años, el riesgo de contraer cáncer se incrementa 60 a 70 veces con relación a un varón que no fume.

Por otro lado, la suspensión de dicha adicción no garantiza la ausencia de enfermedad; por lo contrario, con el incremento de exfumadores también puede aumentar la tasa de cáncer pulmonar. De hecho, la suspensión del hábito al tabaco por 10 años disminuye el riesgo, pero no garantiza que éste se equipare al de un no fumador. Además de ocurrir en fumadores activos, el cáncer de pulmón se manifiesta en exfumadores y también en los llamados fumadores "pasivos". Por último, se relaciona con exposición a gas radón, el cual procede de fuentes naturales en algunos suelos.

Hay acuerdo general de que el factor de riesgo más importante para la adquisición de cáncer de pulmón es el hábito de fumar: 20 veces más riesgo que en los no fumadores. Los fumadores pasivos y los exfumadores también tienen riesgo elevado

PATOGENIA

De las más de cuatro mil sustancias que se han detectado en el humo del tabaco, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, como el 3,4-benzopireno y el dibenzoantraceno son los más estudiados. Al parecer, la nicotina es esencial en la patogenia de la enfermedad neoplásica; su poder cancerígeno *per se* al parecer es escaso, pero se ha planteado que ya dentro del organismo cambia a forma electrofílica por la acción enzimática de la hidrolasa de aril-hidrocarburo y se une a los ácidos nucleicos de las células pulmonares, lo que genera mutaciones.

Aunque el cáncer de pulmón no es considerado como enfermedad genética, en diversos estudios se muestran lesiones genéticas en las células de cáncer del pulmón que comprenden activación de oncogenes dominantes e inactivación de oncogenes recesivos. En cuanto a los genes dominantes, las principales mutaciones puntuales ocurren en los oncogenes de la familia *ras* (gen *K-ras* del adenocarcinoma pulmonar) y de la familia *myc* (*C-*, *V-* y *L-*), todas asociadas a mal pronóstico. En cuanto a las mutaciones de los genes recesivos, hay alteraciones en las regiones cromosómicas *1p*, *1q*, *3p12-13*, *3p14*, *16q*, *17p*, *53p* y algunas más todavía en estudio. El cromosoma *3p* aparece en casi todos los cánceres como lesión inicial de la hiperplasia.

La gran cantidad de lesiones mutantes cromosómicas que aparecen en el cáncer de pulmón indica que esta enfermedad es un "proceso"; es decir, se desarrolla en etapas que implican tanto a carcinógenos como a promotores tumorales. Hay al menos dos mutaciones con patrón de herencia no aclarado de tipo mendeliano: la del gen *rb* (pacientes con retinoblastoma) y la del *genp53* (síndrome de Li-Fraumeni), que se presentan en personas sin hábito de fumar pero con alto riesgo de sufrir cáncer de pulmón.

Por último, se ha demostrado que las células del cáncer pulmonar producen hormonas y péptidos (como el liberador de gastrina, transferrina y factores tanto de crecimiento como de necrosis tumoral) para los que expresan receptores, de tal modo que dichas hormonas y péptidos pueden estimular el crecimiento de la célula tumoral de manera autocrina.

La patogenia del cáncer de pulmón consiste en mutaciones puntuales de oncogenes dominantes y mutaciones de oncogenes recesivos

Las células cancerosas pulmonares son capaces de producir numerosas hormonas y péptidos, como hormona adrenocorticotrópica, vasopresina-arginina, factor natriurético, parathormona, factores de crecimiento, factores de necrosis tumoral

CLASIFICACIÓN

El cáncer de pulmón se clasifica como de células pequeñas y de células no pequeñas

Según el tipo de células, el cáncer de pulmón se clasifica en dos grandes grupos: carcinoma pulmonar de células pequeñas y carcinoma pulmonar de células no pequeñas. Las células cancerosas de cada uno de estos tipos crecen, se diseminan y se tratan de diferentes maneras; por ello es importante que un patólogo con experiencia en el campo del cáncer pulmonar revise el material patológico. Las mayores diferencias entre ambos tipos de cáncer se muestran en el cuadro 147-1.

El tejido tumoral se puede obtener de biopsia bronquial o transbronquial mediante fibrobroncoscopia; de biopsias ganglionares por mediastinoscopia; de muestra quirúrgica a cielo abierto; de biopsia percutánea por adenopatía, masa de partes blandas, médula ósea o lesión pleural, y mediante aspiración con aguja dirigida por tomografía axial computada. En la mayor parte de los casos, el anatomopatólogo debe establecer en forma definitiva el diagnóstico y la diferenciación crucial entre carcinoma pulmonar de células pequeñas y carcinoma pulmonar de células no pequeñas.

Carcinoma pulmonar de células no pequeñas

El carcinoma pulmonar de células no pequeñas es un conjunto heterogéneo de por lo menos tres neoplasias de histología distinta: carcinoma epidermoide o escamoso, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes (cuadro 147-2). Estas neoplasias de diversa histología se clasifican juntas, pues cuando se localizan, la resección quirúrgica tiene el potencial de curarlas a todas. La quimioterapia sistémica puede producir respuestas parciales objetivas y alivio de síntomas de corta duración. En numerosos pacientes con enfermedad no resecable puede lograrse control local con radioterapia, pero la curación se observa sólo en un pequeño número de casos. El carcinoma epidermoide es por lo

Cuadro 147-1. Comparación de cánceres de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas

	Células pequeñas	Células no pequeñas
Histología	Citoplasma escaso, núcleos pequeños Cromatina fina, nucléolos pequeños Células difusas	Citoplasma abundante, núcleos pleomórficos Cromatina burda, nucléolos grandes Células con estructura glandular
Producción de hormonas peptídicas	Presente ACTH Calcitonina	Ausente PTH Factor natriurético
Marcadores		
Microglobulina beta-2	Ausente, baja	Presente
Receptores opiáceos	Presentes	Ausentes
Mucina	Ausente	Presente
Proteínas surfactantes	Ausentes	Presentes
Anomalías de oncogenes dominantes		
Mutaciones de ras	< 1 %	30 %
Familia <i>myc</i>	> 50 %	> 50 %
Anomalías de oncogenes recesivos		
Deleciones de 3p	> 90 %	> 80 %
Mutaciones de <i>rb</i>	90 %	20 %
Mutaciones de 53p	> 90 %	> 50 %
Respuesta a la radioterapia	Disminución objetiva de tamaño 80 a 90 % Remisión completa	Disminución objetiva de tamaño 30 a 50 % Remisión incompleta
Respuesta a la poliquimioterapia		
Tasa global de regresión	90 %	30 a 40 %
Tasa global de regresión completa	50 %	5 %
Relación con tabaquismo	Mayor	Menor
Agresividad	Mayor	Menor

Cuadro 147-2. Clasificación histológica del cancer de células no pequeñas

Carcinoma de células escamosas (epidermoide)	Carcinoma de células grandes
Variante de células fusiformes	Célula gigante
Adenocarcinoma	Célula clara
Acinar	Carcinoma adenoescamoso
Papilar	Carcinoma indiferenciado
Broncoalveolar	
Tumor sólido mucinoso	

general de localización central; alcanza gran tamaño, tiende a necrosis tumoral, y su origen es el epitelio bronquial. El adenocarcinoma se origina en glándulas bronquiales y de manera ocasional en áreas de cicatrización; casi todos ellos son centrales.

En el momento del diagnóstico, los pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas pueden dividirse en tres grupos que reflejan el grado de enfermedad y el enfoque del tratamiento. Los del primer grupo tienen tumores resecables quirúrgicamente (por lo general etapas I y II) y el mejor pronóstico, dependiendo de una variedad de factores de tumor y huésped. A los pacientes que no son susceptibles de intervención quirúrgica se les puede considerar para radioterapia curativa. El segundo grupo incluye a pacientes con cancer avanzado de pulmón con historia natural diversa, y se pueden tratar con radioterapia, sola o combinada con otras modalidades terapéuticas. El último grupo de pacientes presenta metástasis a distancia y se les puede tratar con radioterapia o quimioterapia para aliviar los síntomas del tumor primario.

La determinación de la "etapa" del carcinoma de células no pequeñas tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas; de hecho, desempeña una función crítica en la selección del tratamiento. El American Joint Committee on Cancer definió en 1997 las etapas del cancer pulmonar mediante la clasificación internacional tumor-nódulos-metástasis (TNM) (cuadro 147-3).

Cuadro 147-3. Definiciones de la clasificación TNM**TUMOR PRIMARIO (T)**

- TX:** No se puede evaluar el tumor primario o se comprueba por la presencia de células malignas en el esputo o secreciones bronquiales, pero sin visualización
- TO:** No hay evidencia de tumor primario
- Tis:** Carcinoma *in situ*
- T1:** Tumor de 3 cm o menos en su mayor dimensión, rodeado por pleura pulmonar o visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión al bronquio principal
- T2:** Tumor de más de 3 cm en su mayor dimensión, compromete bronquio principal; 2 cm o más distal de la carina, invade pleura visceral o está asociado a neumonitis obstructiva en región hilar, o atelectasia
- T3:** Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes sitios: pleura mediastínica, pared torácica, diafragma y pericardio parietal; o tumor en bronquio principal de menos de 2 cm, distal a la carina pero sin alteración de ésta; o atelectasia asociada a neumonitis obstructiva de todo el pulmón
- T4:** Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes sitios: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral o carina; o tumores ganglionares separados en el mismo lóbulo; o tumor con derrame pleural maligno

AFECCIÓN GANGLIONAR (NODULAR) (N)

- NX:** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos
- NO:** No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
- N1:** Metástasis a ganglios linfáticos peribronquiales ipsolaterales, con extensión directa o sin ella
- N2:** Metástasis a ganglios linfáticos mediastínicos ipsolaterales, bajo la carina, o en ambos sitios
- N3:** Metástasis contralateral a ganglios mediastínicos, hilar contralateral, del escaleno ipsilateral o contralateral, o supraclavicular

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

- MX:** No se puede evaluar la presencia de metástasis
- MO:** No hay metástasis a distancia
- M1:** Metástasis a distancia (más allá de los ganglios supraclaviculares ipsolaterales)

En 1997, la Union Internationale Contre le Cancer adoptó el Sistema Internacional de Clasificación TNM revisado para carcinoma pulmonar de células no pequeñas, además de la clasificación del American Joint Committtee on Cáncer.

Según se ha mencionado, la "etapa" del cancer de pulmón es crucial. Sobre la base de las definiciones TNM, el American Joint Committtee on Cancer estableció las siguientes etapas para el carcinoma pulmonar de células no pequeñas:

<i>Carcinoma oculto:</i> TX, NO, M0	<i>Etapla IIIA:</i> T1, N2, MO; T2, N2, MO; T3, NI, MO; T3, N2, MO
<i>Etapla 0:</i> Tis, NO, MO	<i>Etapla IIIB:</i> Cualquier T, N3, MO T4; cualquier N, MO
<i>Etapla IA:</i> T1, NO, MO	<i>Etapla IV:</i> Cualquier M1
<i>Etapla IB:</i> T2, NO, MO	
<i>Etapla HA:</i> T1, NI, MO	
<i>Etapla IIB:</i> T2, NI, MO; T3, NO, MO	

Tratamiento

El tratamiento del cancer de células no pequeñas: se divide en etapas I y II: intervención quirúrgica (lobectomía); etapa IIIA: quimioterapia y radioterapia preoperatoria; etapa IIIB: quimioterapia y radioterapia radical combinada; etapa IV: quimioterapia hasta progresión y radioterapia paliativa

Los resultados del tratamiento de cánceres pulmonares de células no pequeñas son precarios en todas las etapas, excepto en los más localizados. A todos los pacientes con diagnóstico reciente se les puede considerar candidatos potenciales para estudios que evalúen nuevas formas de tratamiento. La intervención quirúrgica es la principal opción terapéutica en este padecimiento; la radioterapia produce curación en un pequeño número de pacientes y efectos paliativos en la mayoría. En etapas avanzadas de la enfermedad, la quimioterapia ofrece mejoras modestas de la supervivencia a mediano plazo, aunque la supervivencia general es precaria. Las áreas actuales de esta evaluación incluyen la combinación de intervención quirúrgica, quimioterapia e inmunoterapia.

Diversos agentes terapéuticos nuevos, como paclitaxel, docetaxel, topotecan, irinotecan, vinorelbina y gemcitabina han mostrado actividad en el tratamiento del cancer pulmonar de células no pequeñas avanzado. La determinación de la etapa del cancer debe incluir primero la verificación del estadio del tumor y después la valoración de la capacidad del paciente para resistir los diversos tratamientos antitumorales. A continuación se exponen las opciones de tratamiento para cada etapa.

ETAPA 0

Resección quirúrgica lo menos extensa posible (segmentectomía o resección en cuña) para preservar el máximo de tejido pulmonar normal, y terapéutica endoscópica fotodinámica.

ETAPA I

Lobectomía o resección por segmentos, según lo apropiado. Radioterapia con intención curativa. Pruebas clínicas de quimioterapia después de la resección. Pruebas de quimioterapia adyuvante preventiva y terapéutica endoscópica fotodinámica (esta última en pacientes altamente seleccionados).

ETAPA II

Lobectomía o neumonectomía, según lo apropiado. Radioterapia con intención curativa si hay contraindicación para intervención quirúrgica. Radioterapia combinada con intervención quirúrgica curativa y quimioterapia adyuvante combinada con otras modalidades.

ETAPA IIIA

Intervención quirúrgica sola en casos altamente seleccionados. Quimioterapia combinada con otras modalidades. Intervención quirúrgica y radioterapia. Radioterapia sola.

ETAPA IIIB

Radioterapia sola. Quimioterapia combinada con radioterapia. Quimioterapia y radioterapia concomitante seguida de resección. Quimioterapia sola. Crioterapia combinada con radioterapia.

ETAPA IV

Radioterapia con haz externo, sobre todo para alivio paliativo de crecimiento local sintomático del tumor, o quimioterapia. Los siguientes regímenes de esta última producen resultados de supervivencia similares:

Cisplatino más vinblastina	Cisplatino más vindesina
Cisplatino más vinblastina más mitomicina	Cisplatino más paclitaxel
Cisplatino más vinorelbina	Carboplatino más paclitaxel

Las opciones en esta etapa son las pruebas clínicas para evaluar la función de un nuevo régimen quimioterapéutico; la terapéutica endobronquial con rayo láser; la braquiterapia o ambos procedimientos en caso de lesiones obstructivas.

Por último, los pacientes de este grupo que sufren cáncer recurrente pulmonar son candidatos para pruebas clínicas. La radioterapia puede brindar excelente paliación sintomática de masa tumoral localizada. Estudios recientes indican que en la mayoría de los pacientes la lesión nueva es un segundo tumor primario, y después de la resección algunos sujetos pueden lograr supervivencia a largo plazo; por lo tanto, si se controló el tumor primario, el segundo tumor primario debe resecarse cuando sea posible.

Carcinoma pulmonar de células pequeñas

Sin tratamiento, esta afección tiene un curso clínico más agresivo que cualquier otro cáncer de pulmón, con supervivencia media a partir del diagnóstico de sólo dos a cuatro meses. En comparación con otros tipos de tumor pulmonar, el de células pequeñas tiene mayor tendencia a diseminarse con amplitud cuando se diagnostica, pero es mucho más sensible a quimioterapia y radiación. Por su propensión a metástasis distantes, las formas localizadas de tratamiento (como resección quirúrgica) rara vez producen supervivencia a largo plazo. Sin embargo, con los actuales regímenes quimioterapéuticos en el programa de tratamiento, la supervivencia se prolonga cuando menos cuatro a cinco veces en comparación con pacientes que no reciben tratamiento.

Los factores que de manera consistente predicen supervivencia prolongada son buen estado de rendimiento, género femenino y etapa limitada de la enfermedad. A pesar de los considerables adelantos de los últimos 20 años en el diagnóstico y la terapéutica, el pronóstico actual para este tipo de cáncer es insatisfactorio sin importar la etapa, por lo que todos los pacientes pueden ser candidatos a pruebas clínicas en el momento del diagnóstico. En el cuadro 147-4 se muestra la clasificación histológica del carcinoma pulmonar de células pequeñas.

Es interesante señalar que debido a que la microscopía electrónica puede detectar granulos neuroendocrinos, es útil para diferenciar entre carcinoma pulmonar de células no pequeñas y carcinoma pulmonar de células pequeñas. Este último tiene mal pronóstico, por lo que se denomina tumor carcinoide maligno o atípico; ocurre sobre todo en fumadores de cigarrillos y provoca metástasis con menor frecuencia. La tasa de supervivencia a cinco años es alrededor de 50% en algunas series. Es importante destacar la

El cáncer pulmonar de células pequeñas tiene curso muy agresivo; se relaciona con tabaquismo y suele producir metástasis en el momento del diagnóstico. Antes se le conocía como "cáncer de células de avena"; sin embargo, a pesar de su mayor agresividad clínica, responde mejor a radioterapia y quimioterapia.

Cuadro 147-4. Clasificación histológica del carcinoma pulmonar de células pequeñas

Células pequeñas de carcinoma
Mixto: células pequeñas/grandes de carcinoma (células pequeñas de cáncer de pulmón combinadas con componentes escamosos neoplásicos y glandulares)

El carcinoma pulmonar de células pequeñas se clasifica en dos etapas: limitada, que incluye tumor en hemitórax, mediastino y ganglios supraclaviculares dentro de un puerto tolerable de radioterapia, y extensa, con taponamiento cardiaco, derrame pleural maligno y afección parenquimatosa bilateral

Hay dos opciones de tratamiento para el carcinoma pulmonar de células pequeñas: "estándar" y "bajo evaluación clínica". El tratamiento estándar puede aplicarse tanto en la etapa limitada como en la extensa; el tratamiento bajo evaluación clínica también suele aplicarse a las dos etapas, pero su utilidad es mayor en la extensa, ya que incluye nuevos regímenes de fármacos

importancia de que un patólogo experto en el tema realice un diagnóstico cuidadoso, ya que el diagnóstico patológico diferencial entre ambos tipos de carcinoma pulmonar puede ser difícil.

En la actualidad, los procedimientos de clasificación no tienen mayor impacto en el tratamiento de este cáncer, ya que los pacientes deben recibir al principio quimioterapia de combinación, sin importar el grado de diseminación tumoral. Sin embargo, determinar la etapa de la enfermedad por un medio no quirúrgico permite mejor valoración del pronóstico e identifica los sitios tumorales que pueden tratarse para lograr una respuesta. Como la mayoría de los pacientes presentan metástasis (oculta o manifiesta) en el momento del diagnóstico, la supervivencia por lo general no se afecta por pequeñas diferencias en el grado de afección tumoral. Por tanto, en pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas no suele emplearse el sistema detallado de clasificación TNM, y por lo común se utiliza un sistema sencillo de sólo dos etapas (limitada y extensa) que desarrolló el Grupo de Estudio de Cáncer de Pulmón de la Administración de Veteranos de Estados Unidos.

En la etapa limitada, que incluye alrededor de 30% de los pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas, el tumor está limitado al hemitórax de origen, el mediastino y los ganglios supraclaviculares, que pueden abarcarse con un puerto "tolerable" de radioterapia. Los ganglios linfáticos supraclaviculares, la afección del nervio laríngeo recurrente y la obstrucción de la vena cava superior pueden formar parte de esta etapa limitada.

En la etapa extensa, que incluye alrededor de 70% de los pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas, el tumor está demasiado diseminado para incluirlo en la definición de etapa limitada (p. ej., taponamiento cardiaco, derrame pleural maligno y afección parenquimatosa pulmonar bilateral).

Para este tipo de cáncer hay dos opciones de tratamiento denominadas "estándar" y "bajo evaluación clínica"; esta última, que se usa en ambas etapas, incluye nuevos regímenes de fármacos, variación de dosis de los fármacos utilizados en los regímenes actuales, resección quirúrgica del tumor primario, planificación de tratamiento tridimensional y trasplantes de médula ósea. El tratamiento estándar para la etapa limitada incluye alguna de las siguientes opciones:

1. Quimioterapia de combinación y radiación de tórax.
 - a. Etopósido más cisplatino más 4 000 cGy.
 - b. Etopósido más cisplatino más vincristina más 4 000 cGy.
2. Quimioterapia de combinación.
3. Resección quirúrgica seguida de quimioterapia o quimioterapia más radioterapia.

El tratamiento estándar para la etapa extensa incluye alguna de las siguientes opciones:

1. Quimioterapia de combinación:
 - a. Ciclofosfámda más doxorrubicina más vincristina.
 - b. Ciclofosfámda más doxorrubicina más etopósido.
 - c. Etopósido más cisplatino.
 - d. Etopósido más carboplatino.
 - e. Ciclofosfámda más metotrexato más lomustina.
 - / . Otros regímenes.
2. Radioterapia (sobre todo cerebral, epidural y ósea).
3. Nuevos agentes todavía en evaluación (como tenipósido y paclitaxel).

Por último, en este tipo de cáncer también hay recurrencias, sobre todo del sistema nervioso central; las opciones terapéuticas en estos casos son láser endobronquial, férulas endobronquiales o pruebas clínicas con medicamentos en fase I o II de experimentación farmacológica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de cáncer pulmonar son inespecíficos, variables y tardíos (por lo general aparecen cuando la posibilidad de curación es menor de 25%), y dependen de varios

factores, como sitio del tumor, estadio evolutivo, forma de crecimiento y grado de diseminación. Con frecuencia el diagnóstico es resultado de un hallazgo en la radiografía de tórax. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos por años, o bien presentar tos (21 a 87%) por obstrucción o ulceración bronquial, expectoración con esputo hemoptoico o franca hemoptisis (50%).

En más de 80% de los casos, el cáncer pulmonar es central y afecta bronquios principales o segmentarios. Cuando el tumor crece, pueden aparecer disnea y sibilancias (60%), por lo general desproporcionadas a los hallazgos radiográficos; si se asienta en tráquea, puede haber estridor. El dolor torácico (50%) por lo general es leve e intermitente del lado del tumor; cuando aparece en el ápice pulmonar puede deberse a tumor de Pancoast.

El cáncer pulmonar puede afectar por invasión directa o metástasis. Sus principales manifestaciones ocurren por daño a estructuras vecinas (70%); las más frecuentes son derrame pleural de posición atípica por afección a pleura (8 a 15%); dolor por destrucción costal o invasión a nervios en la pared torácica; síndrome de Claude Bernard Horner por daño al nervio simpático cervical (tumor de Pancoast) y al plexo braquial; síndrome de obstrucción de vena cava superior por lesión al mediastino; derrame pericárdico y arritmias por afección a pericardio y corazón; disfonía, broncoaspiración y neumonitis por lesión al nervio laríngeo recurrente izquierdo; disnea por afección al nervio vago; parálisis diafragmática por daño al nervio frénico, y rara vez disfagia por invasión a esófago.

Los síntomas de cáncer pulmonar son inespecíficos, variables y por lo general tardíos; cuando aparecen, la posibilidad de curación es sólo de 25%. Con frecuencia se diagnostica por hallazgo en un examen médico radiográfico. Sus principales manifestaciones son tos, esputo hemoptoico o hemoptisis, disnea, sibilancias y dolor torácico.

Las manifestaciones por invasión directa o metástasis consisten en derrame pleural, dolor de tórax, síndrome de Claude Bernard Horner, síndrome de vena cava superior, derrame pericárdico, arritmias, disfonía, parálisis diafragmática, disfagia.

Metástasis extratorácicas y manifestaciones paraneoplásicas

Los sitios más frecuentes son ganglios linfáticos, huesos (sobre todo costillas, vértebras, húmero y fémur con lesiones osteolíticas), hígado y cerebro; con menor frecuencia ocurren en glándulas suprarrenales, riñones y piel. Las manifestaciones paraneoplásicas son variadas, como osteoartropatía, neuropatía, tromboflebitis migratoria en sitios poco comunes, síndrome de Cushing, hipercalcemia, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, ginecomastia y mlopatía.

El cáncer de pulmón es la neoplasia con mayor variedad de manifestaciones paraneoplásicas por producción de hormonas y péptidos, como osteoartropatía, neuropatía, tromboflebitis migratoria en sitios poco comunes y otras.

Procedimientos generales para determinación de la etapa y del estado fisiológico

En todos los pacientes con cáncer de pulmón se debe realizar historia clínica completa que incluya evaluación del estado fisiológico (cuadro 147-5). La fibrobroncoscopia es aún la piedra angular de la estratificación y el seguimiento, ya que proporciona material para el examen anatomopatológico, información del tamaño del tumor, su localización, grado de obstrucción y recidivas. Es necesario efectuar radiografías de tórax y tomografía axial computada de diversas regiones corporales. La toma de muestra de ganglios mediastínicos por mediastinoscopia o toracotomía es vital para determinar la presencia

Cuadro 147-5. Procedimientos generales para determinar la etapa y el estado fisiológico del carcinoma pulmonar

Historia clínica	Pruebas de función pulmonar y gasometría
Estado nutricional	Biopsias de lesiones accesibles
BH, QS, PFH	Fibrobroncoscopia con lavado, cepillado y biopsia
Función renal	Pruebas de coagulación
Electrocardiograma	Mediastinoscopia o toracotomía
Radiografía de tórax	Valoración del riesgo quirúrgico
Tomografía axial de cerebro, tórax y abdomen	Aspiración y biopsia de médula ósea
Gammagrafía ósea	Aspiración y biopsia transtorácica
SEGD o endoscopia oral	Toracocentesis diagnóstica y terapéutica

BH, biometría hemática; QS, química sanguínea; PFH, pruebas de funcionamiento hepático; SEG, serie esofagoduodenal.

o ausencia de afección ganglionar N2 o N3 cuando se considera una estrategia curativa. Las biopsias y otros estudios de imagen son valiosos para determinar metástasis. Es fundamental la toracocentesis con citología del líquido cefalorraquídeo. Están indicados algunos estudios bioquímicos.

Para evaluar la situación preoperatoria es necesario investigar problemas cardiopulmonares y otros tipos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como anemia, estado nutricional, desequilibrio hidroelectrolítico, infecciones y arritmias. Las pruebas de función respiratoria son importantes para considerar la intervención quirúrgica como opción terapéutica.

PRONOSTICO

La supervivencia esperada a cinco años de pacientes clasificados según el nuevo sistema, tratados con terapéutica máxima y óptima, es la siguiente: etapa I, 50%; etapa II, 30%; etapa IIIA, 15%, y etapas IIIB y IV, menos de cinco por ciento.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Ardizzoni A, Hansen H, Dombrowsky O, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2090-2096.
- Bonomi P, Kim K, Chang A, et al. Phase III trial comparing etoposide/cisplatin versus taxol with cisplatin G versus taxol cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1996; 15:1145-82.
- Chute JP, Venzon DJ, Hankins L, et al. Outcome of patients with small-cell lung cancer during 20 years of clinical research at the US National Cancer Institute. *Mayo Clinic Proc* 1997;72(10):901-912.
- Emami B, Kaiser L, Simpson J, et al. Postoperative radiation therapy in non-small cell lung cancer. *Amer J Clin Oncol* 1997;20(5):441-448.
- Fry WA, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base report of lung cancer. *Cancer* 1996;77(9):1947-1955.
- Johnson BE, Bridges JDF, Sobczek M, et al. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine. *J Clin Oncol* 1996; 14(3):806-813.
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111(6): 1770-1777.
- Saunders M, Dische S, Barret A, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 1997; 350(9072): 161-165.
- Sawyer TE, Bonner JA, Gould OM, et al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analysis of recurrence risks. *Ann Thorac Surg* 1997;64(5): 1402-1408.
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan. A prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2141-2149.
- Wilson GE, Walshaw MJ, Hind CR. Treatment of large airway obstruction in lung cancer using expandable metal stents inserted under direct vision via the fiberoptic bronchoscope. *Thorax* 1996;51(3):248-252.

Sección XI

Enfermedades del sistema nervioso

Director de área:
Manuel Ramlro H.



148. CEFALEA <i>Yolanda Téllez Patino</i>	159. ENFERMEDAD DE PARKINSON <i>Víctor de la Garza</i> <i>Ricardo Juárez Ocaña</i>
149. MIGRAÑA <i>Yolanda Téllez Patino</i>	160. ULCERAS POR DECÚBITO <i>José Luis Alaki Blancas</i> <i>Ricardo Juárez Ocaña</i>
150. CEFALEA TENSIONAL <i>David I. Santiago Antonio</i>	161. HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL <i>Miguel A. Arreóla Pereyra</i>
151. OTRAS FORMAS DE CEFALEA <i>David I. Santiago Antonio</i>	162. ESCLEROSIS MÚLTIPLE <i>Ricardo Juárez Ocaña</i> <i>Mario G. Hernández Yáñez</i>
152. VÉRTIGO <i>José Luis Alaki Blancas</i> <i>Ricardo Juárez Ocaña</i>	163. ESCLEROSIS LATERAL AMLOTROFICA <i>Asisclo J. Villagómez Ortiz</i> <i>Jesús R. García Flores</i>
153. DISFASIA Y AFASIA <i>Héctor M. González Santoyo</i>	164. MIASTENIA GRAVIS <i>Asisclo J. Villagómez Ortiz</i>
154. PARÁLISIS FACIAL <i>Eloy Medina Ruiz</i>	165. CONVULSIONES <i>Manuel Ramlro H.</i> <i>Yolanda Téllez Patino</i> <i>Amelia S. García-Vega</i>
155. DEMENCIA <i>Guillermo Berlanga</i> <i>Fernández de Córdoba</i> <i>Manuel Ramlro H.</i>	166. NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL <i>Manuel Ramlro H.</i> <i>Miguel A. Arreóla Pereyra</i>
156. TRASTORNOS DE LA MEMORIA <i>Víctor de la Garza</i>	167. TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO <i>Asisclo J. Villagómez Ortiz</i> <i>Carlos Lijtzain S.</i>
157. ESTUPOR Y COMA <i>Elvira C. Alexanderson Rosas</i> <i>Antonio González Chávez</i>	
158. ENCEFALOPATÍA METABOLICA <i>Elvira G. Alexanderson Rosas</i> <i>Antonio González Chávez</i>	

168. NEUROPATÍAS
Asisdo}. Villagómez Ortiz
Jesús R. Carda Flores
169. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ
Asisdo j. Villagómez Ortiz
Mario G. Hernández Yáñez
170. ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL
Manuel Ramiro H.
David I. Santiago Antonio
Fernando Lavalle
171. ENFERMEDADES POR PRIONES
Octavio Curiel Hernández
172. MENINGITIS BACTERIANA
José Luis Fuentes-Alien
Patricio Aparicio Soto
Ignacio Cavildo Bernal
Luis Casanova Cardiel
173. MENINGITIS TUBERCULOSA
Patricio Aparicio Soto
Ignacio Cavildo Bernal
José Luis Fuentes-Alien
174. MENINGOENCEFALITIS VIRAL
Leopoldo Nieto C.

148 ■ Cefalea

Yolanda Téllez Patino

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CAUSAS

Se estima que alrededor de 75% de la población mundial sufre cefalea; sin embargo, sólo 5% de los pacientes busca ayuda médica. La principal tarea del médico que se encuentra ante un paciente con cefalea es determinar si ésta es de tipo primario o forma parte del cuadro clínico de otra enfermedad. Por lo regular el padecimiento es un síntoma benigno, aunque en ocasiones es manifestación de una enfermedad grave. La cefalea puede ser resultado de:

Casi 75% de la población mundial sufre cefalea y sólo 5% de los pacientes busca ayuda médica, por lo que el médico que se encuentra ante estos pacientes ante todo debe determinar si ésta es primaria o si forma parte del cuadro clínico de otra enfermedad

- Distensión, tracción o dilatación de arterias intracerebrales o extracerebrales.
- Tracción o desplazamiento de venas intracraneales grandes, o de su envoltura dural.
- Compresión, tracción o inflamación de pares craneales o nervios espinales.
- Espasmo, inflamación y traumatismo de músculos craneales y cervicales.
- Irritación meníngea y aumento de la presión intracraneal.
- Alteración de las proyecciones intracerebrales serotoninérgicas.

CLASIFICACIÓN

La cefalea puede clasificarse en dos grandes grupos: *a)* primaria, en la cual no es posible identificar una causa orgánica, y *b)* secundaria, que es la asociada a diversas causas orgánicas.

En la actualidad hay una nueva clasificación que proporciona mayor precisión para el diagnóstico, la cual fue elaborada por la International Headache Society (IHS) (cuadro 148-1).

DIAGNOSTICO

Se deben conocer ciertas características de la cefalea que orientan al diagnóstico de certeza, entre ellas la edad de inicio, ya que la migraña a menudo aparece entre el segundo y el tercer decenios de vida, en tanto que las de inicio tardío orientan hacia otras causas orgánicas. La localización puede sugerir el sitio de origen; por ejemplo, si se encuentra en una estructura extracraneal, la relación con el lugar del dolor es muy precisa, en tanto que las lesiones de los senos paranasales, ojos y vértebras cervicales indican dolor menos localizado. Las alteraciones de la fosa posterior por lo regular producen dolor posterior, en tanto que las supratentoriales provocan más a menudo dolor frontotemporal.

La intensidad rara vez tiene valor diagnóstico, ya que el paciente suele definir una crisis de migraña como la cefalea más intensa de su vida, en tanto que la producida por un tumor cerebral tal vez no sea particularmente intensa. La duración y la forma de inicio son de gran utilidad, ya que un aneurisma roto da lugar a una cefalea instantánea; las crisis de cefalea en racimos alcanzan tres a cinco minutos como máximo y posterior-

La intensidad de la migraña rara vez tiene valor diagnóstico debido a que el paciente la define como la cefalea más intensa de su vida, en tanto que la producida por un tumor cerebral tal vez no sea particularmente intensa

Cuadro 148-1. Clasificación de la cefalea

Migraña	Cefalea relacionada con el uso de sustancias	Neoplasias intracraneales
Sin aura	Inducida por uso o exposición aguda	Asociada a otros padecimientos
Con aura	Inducida por uso o exposición crónica	Cefalea relacionada con trastornos metabólicos
Migraña oftalmopléjica	Por suspensión aguda de sustancias	Hipoxia
Migraña retiniana	Por suspensión crónica de sustancias	Hipercapnia
Síndromes infantiles precursores asociados a migraña	Asociada a sustancias de acción no conocida	Hipoxia e hipercapnia
Migraña complicada	Cefalea relacionada con infección no encefálica	Hipoglucemia
Migraña que no reúne criterios de clasificación	Viral	Procedimiento de diálisis
Cefalea tensional	Bacteriana	Relacionada con otras alteraciones metabólicas
Episódica	Relacionada con otro tipo de infección	Cefalea o dolor facial relacionado con alteraciones de cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos paranasales, boca, dientes y otras estructuras craneales
Crónica	Cefalea relacionada con padecimientos vasculares	Huesos del cráneo, cuello
Que no reúne criterios	Isquemia cerebrovascular aguda	Ojos
Cefalea en racimos y hemicraneal crónica paroxística	Hematoma intracraneal	Oídos, nariz y senos paranasales
Cefalea en racimos	Hemorragia subaracnoidea	Maxilar, dientes y estructuras afines
Hemicraneal crónica paroxística	Malformación vascular no rota	Articulación temporomandibular
Que no reúne criterios	Arteritis	Neuralgias, dolor del tronco nervioso
Formas no asociadas a lesión estructural	Dolor de la arteria carótida o vertebral	Neuralgia persistente
Idiopática	Trombosis venosa	Neuralgia del trigémino
Por compresión externa	Hipertensión arterial	Neuralgia del glosofaríngeo
Por estímulo frío	Asociada a otras alteraciones	Neuralgia del nervio intermedio
Cefalea benigna al toser	Cefalea relacionada con padecimientos no vasculares	Neuralgia occipital
Benigna de esfuerzo	Hipertensión intracraneal	Neuralgia del laringeo superior
Asociada a actividad sexual	Hipotensión intracraneal	Neuralgia de causas centrales
Cefalea relacionada con traumatismo craneal	Infección intracraneal	Cefalea no clasificable
Postraumática aguda	Sarcoidosis	
Postraumática crónica	Punción intratecal	

mente remiten, en tanto que los episodios de migraña aumentan a lo largo de las horas y pueden mantenerse incluso durante días. Deberán considerarse algunos signos y síntomas asociados, entre ellos náuseas, vómito, congestión nasal, anorexia y cambios en el hábito intestinal, ya que pueden orientar igualmente al diagnóstico. Asimismo, debe considerarse la presencia o ausencia de disfunción neurológica, como parestesias, afasia, diplopía, pérdida visual, vértigo o hemianopsia, ya que pueden vincularse con causas específicas.

La exploración física debe incluir palpación meníngea de cráneo, maxilar inferior y cuello, así como una inspección detallada de la cavidad bucal y los oídos. No debe faltar el examen cuidadoso del fondo de ojo. Deben explorarse el estado mental, la función motora y sensitiva, así como la agudeza visual y auditiva. Por último, se debe practicar evaluación cardiopulmonar y abdominal completa.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

En la exploración física se incluirá palpación meníngea de cráneo, maxilar y cuello, así como inspección detallada de la cavidad bucal y los oídos, sin faltar el examen del fondo de ojo.

La información suele ser mínima mediante estudios de laboratorio, en tanto que la tomografía axial computada de cráneo ayuda a descartar lesiones estructurales, como tumores, abscesos, hidrocefalia o hemorragia

Los estudios de laboratorio aportan muy poca información, en tanto que los estudios de gabinete, como tomografía axial computada de cráneo, están indicados para descartar lesiones estructurales (tumores, abscesos, hidrocefalia, hemorragia). Esto es particularmente importante siempre que aparezcan síntomas neurológicos o alteraciones mentales asociadas a cefalea persistente o recurrente cuyo tratamiento con analgésicos comunes no haya sido eficaz. Cuando se sospeche lesión del tallo cerebral o de la unión occipitocervical se solicitará resonancia magnética nuclear para visualizar la región hipofisaria en caso de padecimientos desmielinizantes, o para evaluar la región retrofaringea y facial, ya que en estos sitios la resolución de este estudio es mayor en comparación con la que se obtiene mediante tomografía de cráneo.

Se realizará punción lumbar en presencia de signos o síntomas que sugieran infección del sistema nervioso central, cuando se sospeche hemorragia o haya datos que

sugieran aumento de la presión intracraneal. El electroencefalograma es importante en presencia de cambios continuos o periódicos del estado mental, como confusión, déficit de la memoria y cambios de personalidad.

Otros estudios recomendados, aunque no en forma sistemática, incluyen arteriografía carotídea cuando haya fuerte sospecha de aneurisma; vasculitis; enfermedad vascular cerebral, u otro trastorno que deba evaluarse mediante el estudio de la circulación cervical y cerebral. El ultrasonograma estará indicado cuando la cefalea se acompañe de eventos neurológicos periódicos y se considere necesario conocer el flujo sanguíneo carotídeo.

Por último, se recomienda la medición de potenciales sensoriales, auditivos y visuales en caso de cefalea vinculada a alteraciones neurológicas, como en el síndrome de posconcusión cerebral, en presencia de cefalea con déficit visual significativo y en la asociada a sintomatología de tipo sensitivo.

La arteriografía carotídea se lleva a cabo cuando hay fuerte sospecha de aneurisma, vasculitis, enfermedad vascular cerebral u otro trastorno que deba evaluarse mediante el estudio de la circulación cervical y cerebral

TRATAMIENTO

El tratamiento incluye una amplia gama de medicamentos que deberán seleccionarse una vez que se tenga el diagnóstico de certeza; sin embargo, es importante desde el inicio utilizar fármacos sintomáticos cuando las crisis sean frecuentes o si está contraindicada la terapéutica profiláctica.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Couch JR. Headache. *Med Clin North Am* 1993;77:141.
 Dalessio DJ. Diagnosing the severe headache. *Neurology* 1994;44(suppl 3):56.
 Fishberg BM. The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal examination. *Neurology* 1994;44:1191.
 Olsen S. Headache classification committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. *Cephalalgia* 1998;8 (suppl 7):1.
 Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992;42:1225.

149 ■ Migraña

Yolanda Téllez Patino

DEFINICIÓN

Es una cefalea episódica, benigna, que se caracteriza por acompañarse de disfunción neurológica, autonómica y gastrointestinal. Alterna con intervalos libres de dolor y casi siempre es provocada por estímulos estereotipados.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La migraña es una entidad con muy alta prevalencia que afecta a los individuos en edad productiva. Se considera que su más alta incidencia ocurre entre los 25 y 55 años de edad, afecta a más de 17% de las mujeres y a 6% de los varones. Se estima que 23 millones de personas en Estados Unidos sufren migraña, y de éstas, 11 millones tienen

incapacidad para el trabajo relacionada directamente con las crisis de migraña. Estos datos epidemiológicos sugieren que es muy importante efectuar un diagnóstico oportuno, así como establecer tratamiento adecuado de manera temprana.

FISIOPATOLOGIA

A fin de explorar nuevas opciones terapéuticas se ha requerido investigación exhaustiva en relación con la fisiopatología de la migraña; por ello, desde el decenio de 1930 la atención se centró en las características vasculares del padecimiento. Graham y Wolff demostraron que la administración de ergotamina reducía la amplitud de pulsación de la arteria temporal y que este efecto a menudo, pero no constantemente, se asociaba a reducción de la intensidad del dolor. Los estudios han continuado hasta la fecha, y actualmente se acepta que la patogenia de la migraña puede dividirse en tres partes: la primera es la generación cerebral; la segunda puede expresarse como la activación vasomotora en la que las arterias de adentro y afuera del cerebro pueden contraerse o dilatarse, y la tercera es la activación de las células del núcleo caudal del trigémino y la liberación ulterior de neuropéptidos vasoactivos, incluida la sustancia P y el péptido gen relacionado de calcitonina en las terminaciones vasculares del nervio trigémino. Esta última fase proporciona un mecanismo razonable de la inflamación de tejidos blandos y del dolor a la presión de los vasos que acompañan a las crisis de migraña.

CLASIFICACIÓN

La migraña se clasifica en dos grandes variedades: con aura y sin aura

En 1988, la International Headache Society (IHS) publicó los criterios para el diagnóstico de migraña, así como para su clasificación, basados en consensos de expertos, y en estudios clínicos y epidemiológicos. De acuerdo con lo anterior, actualmente se clasifica en dos grandes variedades: sin aura y con aura; además existen siete subtipos de migraña. En el cuadro 149-1 se muestra la clasificación actual de la migraña, en tanto que en los cuadros 149-2 y 149-3 se señalan los criterios para la migraña sin aura y con aura, respectivamente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En 1980, Blau estableció que durante el episodio de migraña se pueden identificar cinco fases, las cuales definió como pródromo, aura, cefalea, término de la cefalea y posdromo. El pródromo ocurre en 60% de los episodios de migraña, a menudo horas o incluso días antes de que se instale la cefalea. Incluye síntomas psicológicos como depresión, irritabilidad, euforia, fatiga y somnolencia, afección neurológica caracterizada por fotofobia, fonofobia e hipersomnia. También hay otro tipo de síntomas, como tortícolis, sed intensa, poliuria, anorexia, diarrea o estreñimiento y retención de líquidos. Posteriormente, en cerca de 20% de los individuos que sufren migraña ocurre aura, que consiste en síntomas neurológicos focales que se presentan en el curso de 5 a

Cuadro 149-1. Clasificación de la migraña

Sin aura	Síndromes periódicos infantiles que pueden ser
Con aura	precursores de migraña o encontrarse
Típica	asociados a ella
Prolongada	Vértigo paroxístico benigno infantil
Hemipléjica	Hemiplejía alternante infantil
Basilar	Complicaciones de migraña
Sin cefalea	Estado migrañoso
De instalación súbita	Infarto migrañoso
Oftalmopléjica	Migraña que no reúne criterios de clasificación
Retiniana	

Cuadro 149-2. Criterios para el diagnóstico de la migraña sin aura

-
- V Por lo menos cinco episodios que reúnan los requisitos de los incisos B, C y D.
 - 8. Cefalea en las últimas 4 a 72 h, sin tratamiento o con tratamiento sin éxito.
 - C. Cefalea con dos de las siguientes características cuando menos:
 - Localización unilateral
 - Tipo punzante
 - Intensidad moderada a grave que limite o impida las actividades cotidianas
 - Que se incremente con la actividad física
 - D. Que se acompañe de cuando menos una de las siguientes características:
 - Náuseas
 - Vómito
 - Fotofobia
 - Fonofobia
 - E. Cuando menos una de las siguientes:
 - Que el interrogatorio, el examen físico y la exploración neurológica no sugieran otra enfermedad
 - Que el interrogatorio, el examen físico y la exploración neurológica sugieran una patología semejante pero que no reúnan el resto de las características
 - Que exista un trastorno subyacente, pero que el episodio de cefalea no ocurra en relación con éste
-

20 min; éstos se caracterizan por fenómenos visuales, sensitivos o motores, y también pueden afectar las funciones del tallo cerebral y el lenguaje. El aura más común es de tipo visual; se caracteriza por la presentación de un anillo de luces centelleantes de distribución hemianóptica que puede extenderse hasta afectar todo el campo visual. El adormecimiento y la sensación de hormigueo en un lado de la cara con extensión al brazo y la mano ipsilaterales son el fenómeno somatosensorial más común del aura. Puede ocurrir hemiparesia, y si el hemisferio dominante es el afectado puede aparecer afasia o disfasia.

La fase de cefalea se caracteriza por ser unilateral y de carácter punzante en el momento de la instalación hasta en 85% de los casos, aunque 40% de los enfermos refiere cefalea bilateral inicial. La intensidad del dolor es variable; sin embargo, la mayoría de los pacientes refiere límites de dolor de 5 o más en una escala de 0 a 10. El dolor por lo general se incrementa con la actividad física y con el simple movimiento de la cabeza. La cefalea puede presentarse a cualquier hora del día, pero ocurre más al momento de levantarse por la mañana. La instalación es gradual, con duración aproximada entre cuatro y 72 horas.

Cuadro 149-3. Criterios para el diagnóstico de la migraña con aura

-
- A. Por lo menos dos episodios que deben reunir las características del inciso B.
 - B. Por lo menos tres de las siguientes características:
 - Que uno o más de los síntomas del aura sean completamente reversibles, indicando disfunción focal cortical o del tallo
 - Que por lo menos un síntoma del aura aparezca gradualmente en un lapso no mayor de 4 min y el resto ocurra en sucesión
 - Que ningún síntoma de aura sea mayor de 60 min
 - Que la cefalea prosiga al aura, con un intervalo menor de 60 min, pero en general ocurra simultáneamente
 - C. Por lo menos una de las siguientes características:
 - Que el interrogatorio, el examen físico y la exploración neurológica no sugieran otra enfermedad
 - Que el interrogatorio, el examen físico y la exploración neurológica sugieran una patología semejante pero que no reúnan el resto de las características
 - Que exista una enfermedad subyacente, pero que el episodio de cefalea no ocurra en relación con ésta
-

El dolor por migraña invariablemente se acompaña de otros síntomas. En 90% de los pacientes ocurren náuseas y 33% padece vómito. Otros síntomas sistémicos incluyen visión borrosa, congestión nasal, anorexia, tenesmo, diarrea, cólicos abdominales, poliuria, sensación de frío y sudación. Algunos pacientes experimentan hiperexcitabilidad sensorial que se manifiesta por fotofobia, fonofobia y osmofobia. Puede haber edema localizado en cuero cabelludo, cara y regiones periorbitarias. Por lo común hay disminución de la capacidad de concentración, depresión, fatiga, ansiedad, nerviosismo e irritabilidad. La International Headache Society seleccionó características particulares relacionadas como manifestaciones cardinales para el diagnóstico.

Las dos últimas fases de la migraña, término de la cefalea y posdromo, se caracterizan por disminución del dolor y sensación de cansancio, indiferencia y mal humor, respectivamente. En el posdromo, otros pacientes refieren euforia.

Según los criterios de clasificación de la International Headache Society, y considerando las fases de un episodio de migraña, el diagnóstico se puede establecer en forma oportuna sin la necesidad de auxiliares paraclínicos, como radiografía craneal, electroencefalograma, tomografía o resonancia magnética de cráneo. En el diagnóstico diferencial de la migraña se debe tener en cuenta la cefalea ocasionada por tumores intracraneales, sinusitis aguda y glaucoma, principalmente.

TRATAMIENTO

El tratamiento eficaz depende de varios factores. En principio, el médico debe tener la certeza del diagnóstico; después se instruye al paciente para que identifique los factores precipitantes en particular. Definitivamente, el uso de fármacos sigue siendo la base del tratamiento antimigrañoso.

La terapéutica farmacológica puede ser aguda (de tipo supresivo y sintomático) o preventiva.

la indometacina administrada por vía rectal, El tratamiento agudo está encaminado a detener la progresión de las fases de migraña una vez que éstas han iniciado. Incluye analgésicos, antieméticos, ansiolíticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ergotamina, corticosteroides, tranquilizantes mayores, narcóticos y agonistas selectivos de los receptores de 5-hidroxitriptamina-1 (5HT₁). elección del tratamiento sintomático depende de la gravedad y frecuencia de la cefalea, el tipo de síntomas asociados, la presencia de algún padecimiento subyacente y la respuesta individual de cada paciente; la combinación de acetaminofén o ácido acetilsalicílico con metoclopramida y diazepam tiene éxito como tratamiento agudo, ya que se logra efecto analgésico, antiemético y ansiolítico. Algunos agentes neurolépticos administrados por vía parenteral, como clorpromacina o proclorperazina, son útiles no sólo por su efecto antiemético, sino porque también disminuyen la cefalea. El beneficio de los AINE es que inhiben la síntesis de prostaglandinas. De éstos, la indometacina administrada por vía rectal y más recientemente el ketorolac, primer AINE de administración parenteral, han dado excelentes resultados en el tratamiento agudo.

La ergotamina y sus derivados se utilizan para tratar la migraña moderada a grave; sin embargo, su absorción por vía oral es deficiente, por lo que se recomiendan por vía rectal. Los sujetos con poca tolerancia a este fármaco y que manifiestan náuseas pueden tratarse con metoclopramida, pues además favorece la absorción de ergotamina. Las contraindicaciones para su administración incluyen embarazo, hipertensión, sepsis, insuficiencia renal y hepática, coronariopatías y padecimientos vasculares periféricos.

En la actualidad, los agonistas de la 5HT₁ han demostrado eficacia en el tratamiento de la migraña moderada o leve. El sumatriptán fue el primero que se utilizó por vía subcutánea y posteriormente por vía oral y nebulización nasal con el mismo efecto en una dosis de 100 mg. Recientemente, el naratriptán por vía oral, en dosis de 2.5 mg ha demostrado eficacia en el tratamiento agudo de la migraña, incluyendo los síntomas asociados, como fotofobia, fonofobia y náuseas. Ambos se pueden emplear en forma segura en combinación con fármacos útiles para profilaxis de la migraña, como bloqueadores beta y antidepresivos tricíclicos.

Cuando todo lo anterior ha fallado o hay alguna contraindicación pueden emplearse corticosteroides como prednisona y dexametasona; sin embargo, su uso se restringe a uno o tres días por mes, dados los efectos secundarios de los mismos.

PROFILAXIS

El tratamiento preventivo debe considerarse bajo las siguientes circunstancias: *a)* cuando ocurren dos o más episodios por mes que incapaciten al enfermo durante tres o más días; *b)* cuando la medicación sintomática esté contraindicada o sea ineficaz, y *c)* cuando el tratamiento sintomático se requiera más de dos veces por semana.

Para este fin se incluyen bloqueadores adrenérgicos beta, antagonistas del calcio, antidepresivos, antagonistas de serotonina y anticonvulsivos. La elección debe individualizarse tomando en cuenta las enfermedades subyacentes. Los bloqueadores beta son el grupo de fármacos que se emplean más como profilácticos, con eficacia entre 60 y 80%. Varios estudios controlados han demostrado la utilidad de propranolol, metoprolol, timolol, nadolol y atenolol para disminuir la frecuencia de los episodios de migraña con aura o y sin ésta. Son especialmente recomendados en pacientes con angina de pecho e hipertensión arterial concomitante.

Los antidepresivos tricíclicos utilizados con mayor frecuencia como profilácticos son amitriptilina, nortriptilina y protriptilina. La fluoxetina también ha demostrado resultados favorables.

Entre los antagonistas del calcio, la flunarizina tiene mejor eficacia, aunque su uso es limitado por los efectos secundarios. El verapamilo también es útil y debe administrarse tanto a pacientes que padecen hipertensión como a aquellos en quienes esté contraindicado el uso de bloqueadores beta.

La metisergida, un antagonista de la serotonina, ha demostrado 60% de eficacia profiláctica, sobre todo cuando se trata de migraña con aura.

Los anticonvulsivos son útiles como preventivos, sobre todo en niños, y hay tres estudios doble ciego que avalan la eficacia de las preparaciones de valproato.

Por otra parte, la dieta desempeña una función crucial en la profilaxis farmacológica. Las sustancias de la dieta que actúan directamente sobre los vasos sanguíneos incluyen aminas, nitritos, nitratos, glutamato sódico y alcohol, en tanto que las que actúan de manera indirecta son cafeína, nicotina, cornezuelo de centeno y los inhibidores de la monoaminoxidasa. Asimismo, deben considerarse otros factores que pueden desencadenar un ataque de migraña, como ayuno, uso de anticonceptivos orales y menstruación a fin de administrar tratamiento preventivo.

En la profilaxis se incluyen bloqueadores adrenérgicos beta, antagonistas del calcio, antidepresivos, antagonistas de serotonina y anticonvulsivos

Los antidepresivos tricíclicos profilácticos más comunes son amitriptilina, nortriptilina y protriptilina, aunque la fluoxetina también ha mostrado resultados favorables

La dieta es crucial en la profilaxis farmacológica de la migraña, y entre las sustancias que actúan directamente sobre los vasos sanguíneos se hallan aminas, nitritos, nitratos, glutamato sódico y alcohol; las que actúan de manera indirecta son cafeína, nicotina, cornezuelo de centeno y los inhibidores de la monoaminoxidasa

LECTURAS RECOMENDADAS

- Davidoff RA. Migraña. Philadelphia, FA Davis Co., 1995.
- Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura: The Spreading depression theory. *Brain* 1994; 117:199.
- Moskowitz MA. Implications for the pathophysiology of vascular head pain. *Neurology* 1991; 41:182.
- Olsen S. Headache classification committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (suppl 7):1.
- Plosker GL, McTavish D. Sumatriptan: A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1994; 47:622.
- Welch KMA. Drug therapy of migraine. *N Engl J Med* 1994; 329:1476.

150 ■ Cefalea tensional

David I. Santiago Antonio

DEFINICIÓN

La cefalea tensional es un síndrome bien definido. Sin embargo, hay diversos términos para denominarla, como cefalea por contracción muscular, cefalea psicomotórica,

cefalea por estrés o cefalea esencial. Estos términos han quedado en desuso por ser imprecisos y poco operativos. La International Headache Society propuso clasificarla como cefalea tensional de tipo episódica, cefalea tensional crónica y cefalea tensional no clasificada. A su vez, la cefalea episódica puede relacionarse con contractura muscular y alteraciones en la electromiografía, o puede no hacerlo, e igual sucede con la cefalea tensional crónica (cuadro 150-1).

CEFALEA TENSIONAL EPISÓDICA

La cefalea tensional episódica se define como la presencia de episodios recurrentes de cefalea que tienen una duración de minutos a días. El tipo de dolor es opresivo, de intensidad leve a moderada, de localización bilateral o variable. Náuseas, fotofobia y fonofobia son leves, raros o están ausentes.

Epidemiología

La cefalea tensional es más común que la migraña. Se conoce poco sobre su incidencia y prevalencia debido a que es un trastorno leve y a que la mayoría de los pacientes no consulta al médico y prefiere la automedicación. La prevalencia de 30 a 80% es secundaria a la diferencia que existe entre la definición y los diversos métodos de estudio; los realizados por el grupo Finlandia muestran que en un periodo de un año, 59% de los sujetos con cefalea tensional perdieron un día de trabajo al mes y hasta 37% dejaron de laborar más de una vez al mes. La cefalea tensional es más frecuente en la mujer que en el varón, con una relación de 1.5:1. La edad de inicio es el segundo decenio de vida.

Etiología y fisiopatología

Se desconoce la causa precisa de la cefalea tensional, así como el mecanismo fisiopatológico, pero hay numerosos factores relacionados (cuadro 150-2). Aún no se determina la participación de los músculos pericraneales y las alteraciones de las vías centrales que participan en la modulación del dolor. Los estudios que apoyan el primer punto proponen que ocurre acortamiento en el periodo exteroceptor del músculo, el cual es secundario a reducción de la excitabilidad de las interneuronas inhibitorias del tronco cerebral. Asimismo, se sugiere la participación de estructuras subcorticales, como el sistema límbico, el cual actúa sobre los centros del tronco cerebral (sustancia que rodea al acueducto y al núcleo del rafe magno). Estas estructuras participan en el control endógeno del dolor y controlan la excitabilidad de las interneuronas del tronco cerebral.

Se han propuesto otros mecanismos similares a los de la patogénesis de la migraña y algunos autores han observado participación plaquetaria. En los sujetos con cefalea tensional se ha demostrado secreción de granulos alfa y granulos densos en comparación con los sujetos control. Otro mecanismo posible es la participación de la 5-hidroxitriptamina. En pacientes que reciben tratamiento de amitriptilina se observó disminución de los niveles de 5-hidroxitriptamina en comparación con los sujetos control. Algunos mecanismos propuestos pero no corroborados son la participación de la sustancia

Cuadro 150-1. Clasificación de la cefalea tensional

Cefalea tensional episódica
Relacionada con las alteraciones de los músculos pericraneales
No relacionada con alteraciones de los músculos pericraneales
Cefalea tensional crónica
Relacionada con las alteraciones de los músculos pericraneales
No relacionada con alteraciones de los músculos pericraneales
Cefalea tensional que no cumple los criterios establecidos

Cuadro 150-2. Criterios diagnósticos de la cefalea tensional**Cefalea tensional episódica**

- A. Un mínimo de 10 episodios previos de cefalea tensional que cumplan las características de los incisos B a D. El número de días con cefalea es menor de 180 al año o de 15 al mes
- B. Con duración de 30 minutos a siete días
- C. Al menos dos de las siguientes características:
 - 1. Dolor de tipo opresivo (no pulsátil)
 - 2. De intensidad leve a moderada (disminuye pero no impide las actividades)
 - 3. De localización bilateral
 - 4. No se agrava con la caminata habitual ni la actividad física sistemática
- D. Alguno de los siguientes:
 - 1. Ausencia de náuseas o vómito
 - 2. Ausencia de fotofobia o fonofobia; sin embargo, puede presentarse una pero no ambas al mismo tiempo
- E. Presencia de cualquiera de los siguientes puntos:
 - 1. La historia clínica no demuestra padecimiento orgánico
 - 2. Si sugiere padecimiento orgánico debe descartarse con procedimientos de imagen

Cefalea tensional con participación de los músculos pericraneales

- A. Los mismos criterios que para la cefalea episódica
- B. Presencia de contracción de los músculos pericraneales
- C. Alteración en la electromiografía

Cefalea tensional sin participación de los músculos pericraneales

- A. Los mismos criterios que para la cefalea episódica
- B. Sin evidencia de contracción muscular
- C. Estudio electromiográfico normal

P y la disminución del flujo sanguíneo. Sin embargo, su modificación no se ha correlacionado con la administración de amitriptilina.

Cuadro clínico

Los sujetos con cefalea tensional muestran signos de depresión, como desesperación, insomnio y anorexia. El dolor es de tipo opresivo, bilateral, de localización frontal, occipital o temporal. Es más intenso por la mañana y no responde a los analgésicos ordinarios. Hay antecedentes de alteraciones en la actividad sexual: en el hombre ocurre impotencia y en la mujer disminución de la menstruación y frigidez. Los síntomas aparecen entre las cuatro y las ocho de la mañana, y entre las cuatro y las ocho de la noche. En forma ocasional se observa fotofobia o fonofobia.

A la exploración física se observan pocos signos y ninguno de ellos es patognomónico. Hay contractura excesiva de los músculos del cuello en la región posterior, y por lo general se incrementa el dolor al palpar el músculo trapecio y las estructuras paraespinales.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece si se realiza una historia clínica correcta y si se cumplen los criterios establecidos por la International Headache Society (cuadro 150-3). Es importante reconocer los factores desencadenantes de la cefalea. El examen neurológico suele ser normal. En todos los casos es obligado realizar oftalmoscopia para valorar si hay papiledema, ya que puede ser el único signo de lesión que afecta al cerebro. La electromiografía sólo ayuda a corroborar las alteraciones musculares. En pacientes con cefalea de reciente presentación y con un patrón cambiante deberá descartarse problema neoplásico, por lo cual está indicado realizar tomografía cerebral.

En pacientes de edad media y en ancianos suele ser difícil realizar el diagnóstico. La causa más común de cefalea en estos últimos es la demencia orgánica; además, pueden tener diversos problemas en casa y en el trabajo, así como alteraciones emocionales.

Cuadro 150-3. Factores asociados a la cefalea tensional

Factores psicológicos	
Alteraciones constitucionales	Compulsividad
Ansiedad	Problemas actuales con la esposa, los hijos, los amigos o los compañeros de trabajo
Depresión	
Histeria	
Factores sociales	
Trabajo en condiciones de estrés	Alteraciones del sueño
Monotonía	Problemas sexuales
Con escasos periodos de relajación o sin ellos	
Factores físicos	
Alteraciones en la refracción	Contractura muscular
Escoliosis	Demencia orgánica
Traumatismo craneal	

CEFALEA TENSIONAL CRÓNICA

Se define como la cefalea que ocurre más de 15 veces al mes (180 días al año) por un periodo mayor de seis meses y que cumple con los criterios establecidos por la International Headache Society.

Diagnóstico

Se establece en caso de que se cumplan los siguientes criterios establecidos:

- A. Cefalea con una frecuencia ≥ 15 días al mes (180 días al año) por un periodo mayor de seis meses y que cumpla los criterios establecidos en los incisos B a D.
- B. Que haya al menos dos de las siguientes características del dolor:
 1. De tipo opresivo
 2. De intensidad leve a moderada (puede disminuir, pero no suspender la actividad diaria)
 3. De localización bilateral
 4. No se incrementa con las actividades habituales o al deambular
- C. Que presente cualquiera de los siguientes síntomas:
 1. Ausencia de vómito
 2. Presencia de uno de los siguientes casos: náuseas, fotofobia o fonofobia.
- D. Se deben descartar otras causas de cefalea según los datos de la historia clínica, así como la exploración física y neurológica, o por estudios de laboratorio y gabinete.

CEFALEA TENSIONAL NO CLASIFICADA

v

Es una forma de cefalea tensional que no cumple los criterios establecidos para la cefalea episódica o crónica. Los pacientes por lo general tienen menos de 10 episodios, y una duración mayor de siete o 15 días, pero no más de seis meses.

TRATAMIENTO

La causa de la cefalea tensional es compleja, por lo que el tratamiento está orientado a todos los factores condicionantes. En la terapéutica se incluyen técnicas de psicoterapia, relajación y farmacológicas. El tratamiento psicológico debe individualizarse, buscar los factores desencadenantes e iniciar el manejo tranquilizando al paciente; posteriormente se establecen algunas técnicas de relajación. Se le debe enseñar a convivir con los amigos, familiares y compañeros de trabajo. Entre las técnicas de relajación se incluye masaje de los músculos que han sufrido contracturas, y colocación de compresas tibias o calientes. En cuanto al tratamiento farmacológico, aún no está bien desarro-

liado y ha habido pocos avances. Sólo está indicado en los pacientes que no responden a las técnicas de relajación ni a la psicoterapia. El fármaco de elección es la amitriptilina en dosis de 25 a 150 mg dos veces al día. Al inicio se recomiendan 25 mg cada 12 horas y se incrementa gradualmente según la respuesta del paciente. Se observa mejoría en un periodo de dos a cuatro semanas. Si la respuesta es adecuada, el tratamiento debe continuarse por un periodo de seis meses, luego del cual se inicia la reducción en forma gradual. En caso de presentarse los síntomas hay que reiniciar el medicamento.

Las benzodiazepinas son la alternativa y el diazepam es el medicamento más utilizado. Se inicia con dosis de 5 mg c/8 h con incremento hasta 7.5 a 10 mg. El inconveniente de estos medicamentos es que causan farmacodependencia. No deben administrarse por más de 12 meses.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:29.
- Pfaffenrath V, Isler H. Evaluation of the nosology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1993; 13 (supl 12):60.
- Rasmussen BK, Olesen J. Epidemiology of migraine and tension-type headache. *Curr Opin Neurol* 1994;7:71.

151 ■ Otras formas de cefalea

David I. Santiago Antonio

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

Se caracteriza por dolor de tipo lacerante con duración de segundos a minutos, el cual se exacerba con algún estímulo siguiendo el trayecto del nervio trigémino (quinto nervio craneal).

El dolor aparece en las tres ramas del nervio; la primera rama es afectada en menos de 5% de los casos, la segunda en 60% y la tercera en 30%. El dolor es exacerbado por los alimentos fríos, el lavado facial y otros aspectos relacionados.

Cuando se afecta la segunda rama, el dolor se inicia en el borde del labio superior y se irradia a la base de la órbita. Si se afecta la tercera rama, el dolor se inicia en la porción inferior de los caninos inferiores y se irradia hacia la base del oído.

El diagnóstico se establece por el cuadro clínico. Cuando la presencia de una tumoración cerebral o un neurinoma hacen sospechar la neuralgia, conveniente solicitar tomografía computada o resonancia magnética de cráneo.

El tratamiento inicial es la administración de carbamazepina en dosis de 100 mg c/12 h, que se incrementan cada dos o tres días según la respuesta clínica. En algunos pacientes se puede llegar hasta 300 o 600 mg al día. La respuesta es satisfactoria hasta en 60 a 70% de los casos. Hay que vigilar a los pacientes cada mes mediante biometría hemática por las complicaciones secundarias del medicamento. Si no hay respuesta con este tratamiento se puede utilizar amitriptilina en dosis de 25 a 100 mg c/12 h. Si no hay respuesta al tratamiento médico está indicado el procedimiento quirúrgico.

La neuralgia del trigémino se caracteriza por dolor lacerante que dura segundos a minutos y se exacerba con algún estímulo; el diagnóstico se establece por el cuadro clínico y se trata con carbamazepina

ARTERITIS TEMPORAL

Consiste en la inflamación primaria de la arteria temporal y se caracteriza por la presencia de un infiltrado de linfocitos y células gigantes.

La arteritis temporal o inflamación primaria de la arteria temporal se caracteriza por la presencia de un infiltrado de linfocitos y células gigantes con síntomas locales y generalizados; el dolor es lacerante, constante y en algunos casos episódico que se incrementa con el frío; se trata con esteroides

La cefalea por punción lumbar se relaciona con la posición del paciente (al sentarse o ponerse de pie) y la mujer es afectada con más frecuencia que el varón

La incidencia anual es de 17 por cada 100 000 personas. La edad de presentación es entre los 50 y los 85 años, con promedio a los 65 años. Es más frecuente en la mujer.

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de síntomas locales y generalizados. La cefalea es el síntoma principal. El dolor es de tipo lacerante, constante y en algunos casos episódico; por lo regular es de presentación nocturna y se incrementa con el frío. Puede ser unilateral o bilateral, de localización frontal, pero también se localiza en las regiones parietal, maxilar y temporomandibular. Los síntomas generales son malestar general, pérdida de peso, febrícula, artralgias y anorexia.

El diagnóstico depende de los síntomas que refiera el paciente y la elevación de la velocidad de sedimentación globular; se confirma mediante biopsia de la arteria temporal. La arteriografía puede sugerir la presencia de arteritis.

El tratamiento se inicia con esteroides antes de la biopsia. La dosis inicial es de 50 mg de prednisona; se mantiene durante seis a 12 meses y en algunos casos hasta por 24 meses. La vigilancia se lleva a cabo mediante determinación de la velocidad de sedimentación globular. Es importante evaluar los efectos secundarios de los esteroides, como presencia de psicosis, osteoporosis, colapso vertebral y hemorragia gastrointestinal.

CEFALEA POR PUNCIÓN LUMBAR

La cefalea ocurre después de la punción lumbar. Se relaciona con la posición y suele ser más frecuente al sentarse o ponerse de pie. Se localiza en la región frontal, pero puede ocurrir a nivel occipital o ser difusa. Tal vez se acompañe de náuseas, visión borrosa, fotofobia, fosfenos y vértigo, o quizá no lo haga.

La incidencia oscila entre 15 y 30%, dependiendo del tamaño de la aguja con la que se realice la punción; es decir, entre 0.5 y 3% con agujas de tamaño 25 y 26; entre 5 y 8% si el tamaño es 22; entre 10 y 15% con tamaño 20, y entre 20 y 30% con tamaño 18. Es más frecuente en la vida adulta y su presencia es rara antes de los 13 años de edad. La mujer es afectada con más frecuencia que el varón.

El mecanismo patogénico es secundario a la disminución del líquido cefalorraquídeo posterior a la punción lumbar. El dolor ocurre cuando baja el volumen del líquido cefalorraquídeo, lo que condiciona disminución del "colchón" de sostén del tejido cerebral y causa dilatación y tensión de las estructuras que rodean al cerebro.

El diagnóstico se establece según los criterios establecidos por la International Headache Society, como sigue:

- A. Presencia de cefalea dentro de los primeros siete días posteriores a la punción lumbar.
- B. Cefalea que se manifiesta en los primeros 15 min después de asumir la bipedestación y que cede en menos de 30 min con el reposo.
- C. Cefalea con duración menor de 14 días posterior a la punción lumbar. En caso de persistir, se debe considerar el diagnóstico de fistula del líquido cefalorraquídeo.

El tratamiento consiste en la administración de analgésicos no esteroideos. Algunos autores combinan ácido acetilsalicílico y acetaminofén. En determinados casos está indicado el dextropropoxifeno. Si no hay respuesta a las 24 h de iniciar los cuidados se debe realizar una nueva punción lumbar y aplicar 20 ml de solución fisiológica en el espacio subaracnoideo, o infusión continua de solución fisiológica durante 48 a 72 horas. El otro tratamiento consiste en la aplicación de un "parche" con sangre autóloga. Al efectuar la punción lumbar se administran en el espacio subaracnoideo 12 ml de sangre, la cual se coagula y produce un sello en el sitio de salida del líquido cefalorraquídeo.

CEFALEA RELACIONADA CON ACTIVIDAD SEXUAL

Esta cefalea es precipitada por la actividad sexual, sea la masturbación o el coito. Se inicia en forma bilateral en la fase de excitación y se incrementa de manera gradual hasta llegar al punto máximo en el orgasmo.

Ocurre en ausencia de otra alteración intracraneal. Es más frecuente en varones y dura una a dos horas. El diagnóstico se establece según los criterios del International Headache Society, como sigue:

- A. La cefalea es precipitada por la excitación sexual
- B. Es de presentación bilateral
- C. Finaliza al terminar la actividad sexual antes del orgasmo
- D. No se relaciona con otras alteraciones intracraneales, como la presencia de aneurisma.

Hay poca información sobre el tratamiento, pero puede administrarse propranolol de manera profiláctica en dosis de 50 a 100 mg cada 12 horas.

La cefalea relacionada con la actividad sexual se inicia en forma bilateral en la fase de excitación y se incrementa en forma gradual hasta llegar al punto máximo en el orgasmo; es más frecuente en varones y suele durar entre una y dos horas

CEFALEA RELACIONADA CON EL EJERCICIO

Es la cefalea precipitada por cualquier tipo de ejercicio. Los criterios diagnósticos consisten en lo siguiente:

- A. Relación con el ejercicio
- B. Es de presentación bilateral; puede tener datos similares a los de la migraña
- C. La duración es entre cinco minutos y 24 horas
- D. Se previene al suspender la actividad física
- E. No se vincula con alteraciones sistémicas o patología intracraneal.

El tratamiento consiste en la administración de ergotamina, propranolol o indometacina antes del ejercicio.

La cefalea relacionada con el ejercicio es de presentación bilateral, dura entre cinco minutos y 24 horas, se previene al suspender la actividad física y no se relaciona con alteraciones sistémicas

LECTURAS RECOMENDADAS

- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(suppl 7):29.
- Ilier DB- Headache. En: Samuels MA (ed). *Manual of Neurology Diagnosis and Therapy*. 4th ed. Boston: Little Brown. 1991:17.
- Paiten J. Headache and facial pain. En: Clifford RF (ed). *Neurological and Differential Diagnosis*. 4th ed. New York: Springer Verlag, 1990:216.
- Raskin NN. Lumbar puncture headache. A review. *Headache* 1990;30:197.
- Silberstein SD. Evaluation and emergency treatment of headache. *Headache* 1992;32:369.

152 ■ Vértigo

José Luis Akaki Blancas
Ricardo Juárez Ocaña

INTRODUCCIÓN

El equilibrio en las diferentes posiciones del cuerpo se debe a la integración de la información proporcionada en conjunto por el órgano vestibular, la visión, los propioceptores musculares y las articulaciones. Es un proceso subconsciente, pero si hay alguna anomalía en determinados elementos informadores, entonces el equilibrio se convierte en un fenómeno consciente o se produce vértigo. Por lo tanto, el vértigo no es una enfermedad, sino un síndrome al que se describe como alucinación de movimiento. Técnicamente es la alteración del sistema de percepción de la orientación

relacionado con la capacidad para determinar y coordinar la posición del cuerpo en el espacio en cuanto a la fuerza gravitacional terrestre, y para precisar los cambios a que es sometida la orientación.

Es común que el médico se confunda al hacer el estudio clínico, ya que es difícil diferenciar el vértigo de padecimientos del sistema nervioso central, del aparato circulatorio, del digestivo o de padecimientos psicosomáticos.

LESIONES PERIFÉRICAS

Las alteraciones del sistema vestibular se dividen clínicamente en lesiones periféricas agudas unilaterales o bilaterales, lesiones crónicas unilaterales o bilaterales, y lesión del VIH par craneal (cuadro 152-1).

Lesión periférica aguda unilateral

De igual manera que en la neuritis vestibular, los traumatismos laberínticos, la hidrope-sía endolinfática, las laberintopatías virales y el vértigo postural paroxístico benigno, la audición puede ser normal u ocurre pérdida total o parcial (con características de lesión sensorial), además de que puede haber acufenos.

En la función vestibular hay nistagmo espontáneo en una sola dirección al lado opuesto de la lesión. Ocurre paresia vestibular unilateral. Las extremldades del lado de la lesión están hipotónicas y las del lado opuesto hipertónicas. La prueba de Romberg se realiza con los ojos abiertos y no con los ojos cerrados.

Lesión periférica aguda bilateral

Ocurre en trastornos como laberintopatía por ototóxicos y diabetes, enfermedad de Ménière, traumatismos y barotrauma.

La audición es igual que en la lesión periférica aguda unilateral. En la función vestibular hay nistagmo espontáneo y la inestabilidad es intensa. La prueba de Romberg es intensamente positiva. El resto de la motilidad ocular es normal. Hay paresia vestibular bilateral y oscilopsia.

Lesión periférica crónica unilateral

Ocurre en traumatismos laberínticos, laberintopatías de cualquier etiología no compen-sadas, vértigo postural paroxístico benigno y otosclerosis con vértigo postural; en cuan-to a la función vestibular no hay nistagmo espontáneo si la lesión fue compensada, pero si es una enfermedad fluctuante aparecerá en las agudizaciones. La motilidad ocular es normal. Hay paresia vestibular unilateral. Las extremldades del lado opuesto de la

Cuadro 152-1. Causas periféricas de vértigo

Lesión periférica aguda unilateral	
Neuritis vestibular	Laberintopatías virales
Traumatismos laberínticos	Vértigo postural paroxístico benigno
Hidropesía endolinfática	
Lesión periférica aguda bilateral	
Ototóxicos	Traumatismos laberínticos
Diabetes mellitus	Laberitopatías no compensadas
Lesión periférica crónica unilateral	
Lesión periférica crónica bilateral	
Ototóxicos	Barotrauma
Enfermedad de Ménière	Diabetes mellitus

lesión están hipotónicas y las otras hipertónicas. La prueba de Romberg es normal si la lesión es compensada; de otra manera se realiza con los ojos abiertos y no con los ojos cerrados.

Lesión periférica crónica bilateral

Ocurre en la laberintopatía por ototóxicos, enfermedad de Ménière, laberintopatía diabética, traumatismos, barotrauma, otosclerosis u otoespongiosis con vértigo postural.

La audición es igual que en las tres anteriores. La función vestibular se caracteriza por no presentar nistagmo espontáneo ni inestabilidad intensa. La marcha mejora, pero sigue siendo atáxica. La prueba de Romberg mejora. La motilidad ocular es normal; la osciloscopia no desaparece. La paresia vestibular bilateral no mejora.

Lesión del VIII par craneal

Se presenta en schwannomas del VIII par debido a mononeuritis múltiple, o por otros tumores que se originan cerca de este nervio.

PADECIMIENTOS ORIGINADOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La habituación y la compensación vestibular centrales son fenómenos neurofisiológicos afines. Se desencadenan por información contradictoria de los sistemas visual, vestibular y propioceptivo. A medida que el cerebro incrementa su desarrollo, filogenéticamente disminuye la importancia del vestíbulo para mantener la postura, en tanto que los reflejos posturales, propioceptivos y somatosensoriales de las extremidades se tornan más importantes. El proceso de compensación resulta entonces más complejo y requiere la participación de varios sistemas (cuadro 152-2).

Lesión del ángulo pontocerebeloso

Ejemplos de esta lesión son los schwannomas del VIII par craneal, meningiomas, colesteatomas del ángulo y traumatismos.

En la audición hay acufenos de aparición temprana. Se observa hipoacusia neuronal progresiva, sin gran deterioro de la discriminación del lenguaje.

En la función vestibular se observa inestabilidad y ataxia, nistagmo espontáneo de reojo o de cualquier tipo y alteraciones graves en las pruebas de motilidad ocular. Hay síntomas o signos de daño cerebeloso, parálisis facial y pérdida del reflejo corneal.

Enfermedades del cerebelo

Consisten en padecimientos degenerativos del cerebelo y de las vías de asociación, ataxias espinocerebelosas, atrofas, enfermedades inflamatorias, vasculares y tumores.

Cuadro 152-2. Causas centrales de vértigo

Enfermedades del cerebelo	Lesión del ángulo pontocerebeloso
Padecimientos degenerativos	Schwannomas del VIII par craneal
Ataxias espinocerebelosas	Colesteatomas
Atrofas	Traumatismos
Enfermedades inflamatorias	Lesiones del tallo cerebral
Enfermedades vasculares	Esclerosis múltiple
Tumores	Encefalitis
Hipertensión intracraneal	

En las lesiones cerebelosas existen anomalías graves de coordinación y equilibrio, alteraciones del lenguaje y nistagmo, sin alteraciones de la audición

Por lo general no se afecta la audición, y si se daña es por compresión del VIII par craneal.

La función vestibular presenta anomalías graves de coordinación y equilibrio, alteraciones del lenguaje, nistagmo espontáneo de reojo y a veces de rebote, y alteraciones importantes en las pruebas de función ocular (ataxia de rastreo y pérdida de la supresión retiniana).

Lesión del tallo cerebral

Ocurre en enfermedades degenerativas (esclerosis múltiple), inflamatorias (encefalitis) o vasculares (trombosis, hemorragia o insuficiencia vascular); por tumores, daño por compresión (hipertensión intracraneal) y otras causas más.

La hipoacusia es de tipo neuronal; en ocasiones se observan alteraciones antes que otras manifestaciones clínicas.

En la función vestibular hay alteraciones notables de la coordinación y del equilibrio; se observa paresia ocular, a veces subclínica, y nistagmo espontáneo de cualquier tipo. Los movimientos oculares pueden ser paréticos o disyuntivos. El rastreo ocular tiene alteraciones muy importantes. La respuesta optocinética se deprime o es abolida. La supresión retiniana se altera en las pruebas rotatorias.

DIAGNOSTICO

Para realizar un diagnóstico preciso del vértigo se requiere analizar de manera sistemática el comportamiento de las vías vestibulooculomotora, vestibulocerebelosa y vestibuloespinal. La estrecha relación anatomofisiológica del caracol con el vestíbulo obliga al estudio del aparato cocleovestibular. Se inicia con valoración de la función auditiva mediante audiometría, logaudiometría, audiometría automática de Békésy, impedanciometría con búsqueda de reflejo estapedial y, cuando esté indicado, potenciales auditivos evocados del tallo encefálico.

En condiciones ideales, el análisis de la función vestibular ha de realizarse con registro electronistagmográfico. En algunos casos, el diagnóstico clínico se efectúa por estudio cuidadoso de los movimientos oculares básicos, como el nistagmo espontáneo con fijación visual o sin ella, búsqueda de nistagmo postural, estudio de rastreo si está indicado buscar la respuesta mediante estímulo térmico con agua a 30 o 40°C.

En algunos pacientes se requieren estudios de imagen.

TRATAMIENTO

Farmacológico

Los fármacos utilizados son antihistamínicos, antieméticos y anticolinérgicos, todos con el propósito de eliminar el vértigo. En las lesiones periféricas agudas unilaterales disminuyen la sensación vertiginosa y los fenómenos neurovegetativos, y se deben emplear por periodos cortos para permitir la compensación central. En las lesiones del sistema nervioso central o en los problemas periféricos de origen vascular sólo están indicados los antieméticos, también por periodos reducidos para disminuir los fenómenos neurovegetativos, pues de otra manera se desorganizan los mecanismos de compensación o se modifican las respuestas optocinéticas y la capacidad de supresión retiniana, lo que provoca alteraciones que semejan un síndrome cerebeloso. El tratamiento farmacológico no siempre da buenos resultados, ya que no permite compensar de manera adecuada la lesión; aunque desaparece el vértigo, no se restablece la seguridad en la marcha o la visión (persiste la oscilopsia). El antihistamínico más ampliamente utilizado es el difenidol (50 mg c/4-6 h); disminuye el potencial de acción de los receptores periféricos y del núcleo vestibular lateral y desacelera los mecanismos de compensación. Los antieméticos reducen el potencial de acción de las vías y núcleos vestibulares; la tietilperazina es útil en dosis de 6.5 mg 1 a 3 veces al día; también tiene el inconveniente de desacelerar los mecanismos de compensación.

Los anticolinérgicos actúan inhibiendo la activación de las vías colinérgicas, y los que más se utilizan son escopolamina (4 mg/día) y hioscina (1.5 mg/día).

Quirúrgico

Todos estos padecimientos son destructivos y provocan un síndrome de lesión periférica aguda unilateral con el que se desencadenan espontáneamente los mecanismos de compensación. Algunos procedimientos consisten en derivación del saco endolinfático, sección del nervio vestibular y laberintectomía.

REHABILITACIÓN

Los beneficios del tratamiento de rehabilitación son indudables y quizá no se les haya dado la importancia o la difusión adecuadas.

Con ejercicios dirigidos se estimulan todos los sistemas sensoriales que participan en el mantenimiento de la postura y el equilibrio estático y dinámico.

Se favorece la retroalimentación entre el sistema visual y el vestibular, necesaria para la compensación.

El tratamiento de rehabilitación tiene fundamentos muy lógicos: no se repara la lesión, sino que se restituye el equilibrio global de la función mediante estímulos naturales. Con la rehabilitación se favorecen los mecanismos de compensación central y se corrige la asimetría de la vía vestibuloespinal y del reflejo vestibulooculomotor. Sus indicaciones comprenden casi todos los padecimientos periféricos de vértigo y una amplia gama de los centrales.

Los beneficios del tratamiento de rehabilitación son indudables y quizá no se les haya dado la importancia o la difusión adecuadas

LECTURAS RECOMENDADAS

- Brackmann DE. Surgical treatment of vértigo. *J Laryngol Otol* 1990;104:849.
 Dickins JR, Graham SS. Meniere's disease 1983-1989. *Am J Otol* 1990; 11:51.
 Patton JM. Exercise therapy for positional vértigo. *Neurology* 1992;42:1441.
 Romero E. El vértigo como problema diagnóstico. En: Lifshitz A (ed). *Problemas del Diagnóstico. Temas de Medicina Interna* 1994;2:187.
 Shepard NT. Vestibular and balance rehabilitation therapy. *Ann Otor Rinol Laryngol* 1993; 102:198.

153 ■ Disfasia y afasia

Héctor M. González Santoyo

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

Afasia se define como una alteración cerebral en la que ocurre déficit en la producción o comprensión del lenguaje. Se vincula con trastornos vasculares (oclusivos o hemorrágicos), tumores y traumatismos, y hay informes de que puede ocurrir después de estado epiléptico o bien como consecuencia de hipoglucemia prolongada.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En lo pasado, muchos clínicos se interesaron en la función del lenguaje, pero no fue estudiada sino hasta 1861, cuando Broca presentó los hallazgos post mortem de un

paciente con afasia y demostró una lesión en la tercera circunvolución frontal posterior izquierda. En 1874, Wernicke distinguió entre las afasias asociadas a lenguaje deficiente (como los casos escritos por Broca) y las caracterizadas por falta de comprensión del lenguaje, pero con discurso fluido; a estos pacientes se les encontró una lesión en la circunvolución temporal izquierda. Después se describieron formas compuestas o más complejas de afasia y se descubrió que las áreas cercanas también están implicadas como centros de lenguaje.

EVALUACIÓN Y CLASIFICACIÓN

En la evaluación es esencial examinar el discurso y considerar: *a)* su abundancia; *b)* ritmo o prosodia; *c)* pronunciación o articulación de las palabras; *d)* esfuerzo para expresarse, y *e)* contenido y uso apropiado de las palabras. Existen varios tipos de afasia y los más importantes son afasia expresiva, afemia, afasia motora transcortical y afasia receptiva.

Afasia expresiva

En la forma completa de afasia expresiva los pacientes presentan alteraciones en el discurso, el cual es lento incluso en su articulación, con ritmo irregular, y contenido telegráfico

El área de Broca puede estar afectada o no estarlo. En su forma completa, los pacientes presentan alteraciones en el discurso, el cual es lento incluso en su articulación, con ritmo irregular y contenido telegráfico. El grado de afectación en la escritura es paralelo al del lenguaje; existe alteración en la caligrafía y la gramática también es "telegráfica". Comprenden el discurso y nombran adecuadamente. En el examen clínico, con frecuencia se observa hemiparesia derecha y están conscientes de su déficit, lo que ocasiona frustración. La lesión incluye la circunvolución frontal inferior izquierda.

Afemia

El déficit en la afemia se limita al habla pero no a la escritura

Es una forma incompleta de la afasia de Broca en la que el déficit se limita al habla, pero no a la escritura.

Afasia motora transcortical

Hay alteraciones en la expresión espontánea, pero se conserva indemne la capacidad de repetición; la lesión se localiza en el área de Broca así como en la circunvolución frontal posteromedial.

Afasia receptiva

La afasia receptiva (afasia fluida o de Wernicke) se caracteriza por un discurso fluido pero sin contenido, por lo cual no se entiende

También llamada afasia fluida o de Wernicke, se caracteriza por un discurso fluido pero sin contenido, por lo cual no se entiende; hay errores parafrásicos y alteraciones en la repetición y la comprensión. Afecta también la capacidad de nombrar objetos; la escritura está alterada en la estructuración y el contenido, pero se preserva la caligrafía. El paciente no se da cuenta de su déficit; como dato relacionado, tiene hemianopsia homónima derecha o cuadrantanopsia superior derecha. La lesión incluye la circunvolución temporal posterosuperior y la corteza parietal adyacente.

Existen formas incompletas de este tipo de afasia, como la sensorial transcortical en donde la diferencia reside en que el paciente conserva la capacidad de repetir; la lesión se localiza en la circunvolución angular y el borde de la circunvolución angular temporal posterosuperior. Otra forma incompleta es la afasia de Wernicke aislada, en la que el discurso espontáneo y escrito no son fluidos, pero el paciente puede repetir (ecolalia); la lesión respeta el área de Wernicke. Una tercera forma es la sordera sólo a palabras, en la que el paciente puede oír sonidos, pero no entiende el discurso y al hablar no regula el volumen de su voz.

La alexia con agrafia se caracteriza porque el paciente no puede leer ni escribir, pero puede comprender el lenguaje hablado y habla con mínima dificultad aunque es incapaz de nombrar objetos; la lesión se localiza en la circunvolución angular izquierda.

En la alexia sin agrafia el sujeto no puede leer pero deletrea, entiende lo escrito y es capaz de escribir; no puede nombrar colores pero puede confrontarlos si se le exponen; la lesión se localiza en el lóbulo occipital izquierdo y esplenio del cuerpo calloso.

La afasia de conducción muestra discurso fluido, pero con errores parafrásicos; la ortografía es mala y se omiten palabras en la oración aunque el contenido es bueno; se conserva la nominación y la comprensión, pero la repetición está tan afectada que parece fuera de la proporción para la capacidad que hay en otras áreas evaluadas; la lesión se localiza en el fascículo arcuato.

En las afasias nominales el discurso es rítmico y de velocidad normal; el contenido es deficiente por ausencia de nombres, y en la escritura aparecen múltiples frases pero pocos sustantivos; la repetición, comprensión, caligrafía y ortografía están intactas y lo distintivo es la marcada limitación para la nominación; se observan lesiones que afectan la corteza temporoparietal.

La afasia primaria progresiva (síndrome de Mesulam) es un tipo raro de afasia de progresión gradual que empeora progresivamente sin otra alteración mayor en otras áreas del conocimiento; no cambia la autonomía del paciente por largo tiempo, aunque finalmente gira a una demencia global. Neuropatológicamente se parece a la enfermedad de Pick.

La alexia con agrafia se caracteriza porque el paciente no puede leer ni escribir, pero comprende el lenguaje hablado y se expresa con mínima dificultad, aunque es incapaz de nombrar objetos

En las afasias nominales, el discurso es rítmico y de velocidad normal; el contenido es escaso por ausencia de nombres, y en la escritura aparecen múltiples frases pero pocos sustantivos; la repetición, comprensión, caligrafía y ortografía están intactas y lo distintivo es la marcada limitación para la nominación

PRONOSTICO

La gravedad inicial de la afasia determina la evolución clínica; en general, esta última es mejor en pacientes que mejoran dentro de las dos primeras semanas de la instalación y también en quienes tienen menos de 30 años de edad o cuando la afasia es por traumatismo craneal. Se han efectuado seguimientos tomográficos para evaluar el pronóstico y se ha observado mala evolución cuando hay lesiones subcorticales que afectan la sustancia blanca; sin embargo, las lesiones corticales evolucionan mejor. El uso de métodos que permiten conocer el metabolismo neuronal luego de la inyección de fluorodesoxiglucosa F18, medida con tomografía de emisión de positrones, ha mostrado que el pronóstico es mejor en aquellas lesiones de mayor actividad metabólica.

TRATAMIENTO

Los terapeutas del lenguaje enfatizan como útiles puntos antes poco explorados, como la melodía en el discurso, cambios en las pausas y entonaciones, así como aprovechar la mímica y la pantomima. De especial importancia es el apoyo familiar, y en cuanto a fármacos, parecen prometedores los ensayos encaminados a incrementar los niveles de noradrenalina y dopamina; sin embargo, las conclusiones aún no son uniformes. Hay informes esporádicos de casos de afasia asociados a epilepsia y a hipoglucemia prolongada que han respondido a tratamiento específico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Habib M, Pelletier J. Aphasia progressive primaire (syndrome de Mesulam). *Presse-Med* 1993;22(16):575.
- Heiss WD, Kessler J. Cerebral glucose metabolism as a predictor of recovery from aphasia in ischemic stroke. *Arch Neurol* 1993;50:958.
- Naeser MA, Palumbo CL. Neuroimaging and language recovery in stroke. *J Clin Neurophysiol* 1994;11(2):150.
- Small SL. Pharmacotherapy of aphasia. A critical review. *Stroke* 1994;25(6):1282.
- Swanson PD, Ruff RL. Disorders of Cognition. En: Swanson PD (ed). *Signs and Symptoms in Neurology*. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1984.

154 ■ Parálisis facial

Eloy Medina Ruiz

CONSIDERACIONES ANATOMOFISIOLOGICAS

El nervio facial (VII par craneal) es un nervio mixto que inerva los músculos de la expresión facial; tiene un componente (nervio intermediario de Wrisberg) que se encarga de la sensibilidad de los dos tercios anteriores de la lengua y de la porción anterior del conducto auditivo externo. Además, participa en el sistema parasimpático craneal al inervar las glándulas salivales y lagrimales.

Emerge desde la protuberancia anular, entra en el meato auditivo interno en su curso por la porción petrosa del hueso temporal, forma el ganglio geniculado y da lugar a fibras parasimpáticas; continúa por el conducto del facial y emite la cuerda del tímpano; por último, emerge del cráneo a través del agujero estilomastoideo, atraviesa la glándula parótida y llega a los músculos de la expresión facial. Tienen una porción intracraneal, otra intratemporal y por último una extracraneal, así como funciones predominantemente motoras, pero también sensitivas y parasimpáticas.

CLASIFICACIÓN

las parálisis faciales se clasifican en periféricas y centrales

Las parálisis faciales se clasifican como sigue:

- Parálisis facial periférica, caracterizada por afección infranuclear del nervio.
- Parálisis facial central, consecuencia de una lesión que afecta las fibras frontonucleares.

PARÁLISIS PERIFÉRICA O DE BELL

Datos epidemiológicos

También se conoce como parálisis facial espontánea idiopática. Es la forma más común de parálisis facial, y la incidencia anual estimada es de 20 a 30 pacientes por 100 000 habitantes. Es mayor conforme avanza la edad. La proporción varó : mujer es similar. así como la afección de cualquiera de los lados de la cara.

Causas

Se han propuesto varias hipótesis etiológicas, aunque predomina la de una posible infección viral (herpes simple, virus Epstein-Barr, virus varicela-zoster) sobre algunas que incluyen fenómenos autoinmunitarios con mecanismos de lesión que varían desde daño neuronal directo hasta eventos isquémicos con neuropatía secundaria.

Manifestaciones clínicas

Incluyen inicio abrupto que da lugar a debilidad máxima de los músculos de la expresión facial en 48 h, caracterizada por asimetría de la cara con atonía y flaccidez sobre el lado afectado, caída de la comisura labial y apertura de la hendidura palpebral ipsilateral y desaparición de las arrugas frontales. Al realizar la mímica se acentúan la asimetría y las distorsiones, queda abolido el reflejo de oclusión palpebral, puede haber pérdida del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua y disminución de las secre-

ciones salivales y lagrimales, así como hipoacusia o hiperacusia con algiacusia del lado afectado, que de hecho se puede manifestar como el primer síntoma.

Diagnóstico

El diagnóstico de la parálisis de Bell deberá basarse en la anamnesis y el examen físico. La tecnología actual permite precisarlo mediante estudios electrofisiológicos (estimulación máxima, electromiografía facial y electroneuronografía facial evocada) capaces de pronosticar la evolución. Si estos datos muestran desnervación después de 10 días de iniciado el proceso, la recuperación será lenta y parcial; en cambio, la presencia de una lesión incompleta y que se recupera rápido será signo de buen pronóstico. Recientemente se ha utilizado resonancia magnética nuclear para estudiar la parálisis de Bell. Al parecer, el incremento de la señal magnética después de la administración de gadolinio ha sido el dato más observado, y también pudiera correlacionarse con la evolución.

Pronóstico

El pronóstico de la parálisis de Bell por lo general es excelente y 80 a 90% de los pacientes se recuperan casi sin secuelas. Además de los datos de la electroneuronografía y la resonancia magnética nuclear se pueden identificar factores adversos como edad mayor de 60 años, diabetes, hipertensión y parálisis dolorosa, sin que se haya encontrado una clara importancia.

Diagnóstico diferencial

El término parálisis de Bell, por definición, incluye sólo aquellos casos en los cuales diligentemente se haya podido descartar alguna causa secundaria. En otras palabras, no todas las parálisis faciales periféricas son idiopáticas. El diagnóstico diferencial incluye tumores, enfermedades vasculares, síndrome de Ramsay-Hunt, diplegias faciales por polineuritis inflamatorias, neurinomas del VIII par craneal, traumatismo, enfermedades metabólicas, síndromes tóxicos y yatrogenia; cabe mencionar que últimamente se han detectado casos de parálisis facial periférica asociados a infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

El diagnóstico diferencial de la parálisis de Bell incluye tumores, enfermedades vasculares, síndrome de Ramsay-Hunt, diplegias faciales por polineuropatías inflamatorias, entre otras causas

Tratamiento

El tratamiento de la parálisis facial periférica idiopática incluirá inicialmente una adecuada información al paciente en cuanto al diagnóstico y el pronóstico. Los corticosteroides son aún el mejor tratamiento medicamentoso, y en adultos se sugiere una dosis diaria inicial de prednisona de 1 mg/kg de peso corporal con valoración después del quinto o sexto día; si la parálisis es incompleta podrá iniciarse reducción paulatina de la dosis, y ante la duda o la presencia de una parálisis total habrá de mantenerse la dosis completa hasta después del décimo día, para luego iniciar su descenso. Algunos autores recomiendan el uso concomitante de aciclovir, 200 a 400 mg cinco veces al día, hasta que se inicie el descenso de la prednisona.

La protección del ojo es crucial, por lo que se recomienda el uso de lentes oscuros y la instilación de lágrimas artificiales en el día, en combinación con ungüento oftálmico y en algunos casos oclusión ocular por las noches. No se recomienda el uso de fisioterapia con estimulación eléctrica, sino sólo el uso de masajes suaves sobre el área afectada. La descompresión quirúrgica del nervio facial es un procedimiento que dependerá de los resultados de la electroneuronografía y de la evolución clínica, y sólo se recomienda en aquellos casos con degeneración axonal comprobada de más de 90% a las dos semanas de haberse iniciado el problema; aun con estas recomendaciones la respuesta a este procedimiento es incierta, y después de este tiempo no es útil su aplicación pues es cuando comienza la fase temprana de recuperación del nervio.

PARÁLISIS FACIAL CENTRAL

Definición

La parálisis facial central es un tipo de lesión en la cual la afección es exclusiva de las fibras supranucleares; de ordinario se asocia a hemiplejía del mismo lado de la parálisis de la cara. En estos casos, la afección predominante es en la parte inferior de la cara, ya que los núcleos del facial reciben fibras provenientes de las corteza motoras de ambos lados para la inervación de los músculos de la expresión facial superior.

Etiología

Las causas de este trastorno incluyen todas aquellas que ocasionen lesión de la neurona motora superior que proyecta sus fibras al núcleo del facial de la región contralateral al sitio de la parálisis, que se expresará clínicamente sólo en la parte inferior de la cara.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Adour K. Tratamiento médico de la parálisis facial idiopática (de Bell). *Clin Otorrinolaringol Norteam* 1991;3:661.
- Adour KK. Current concepts in neurology. Diagnosis and management of facial paralysis. *N Engl J Med* 1982;307:348.
- Cummlngs F, Harker L, Krause S. Otolaryngology: head and neck surgery. En: Mattox D. *Clinical Disorders of the Facial Nerve*. St Louis: Mosby Year Book, 1993:3217-3232.
- Proctor B. Anatomía del nervio facial. *Clin Otorrinolaringol Norteam* 1991;Vol. 3:485-508.
- Schwaber MK. Gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in Bell's palsy. *Laryngoscope* 1990;100:1264.
- Smith H, Murray C. Idiopathic facial (Bell's) palsy. A clinical survey of prognostic factors. *Clin Otorhinolaryngol* 1988;13:17.
- Wilson-Pauwels W, Akesson S. *Cranial Nerves. Anatomy and Clinical Comments*. Philadelphia: BC Decker Inc., 1988.

155 ■ Demencia

Guillermo Berlanga Fernández de Córdoba
Manuel Ramiro H.

GENERALIDADES

Demencia es un síndrome en el que se afectan las funciones mentales superiores, en particular las relativas al área cognoscitiva

La demencia es un síndrome por lo regular de curso lento y progresivo en el cual se afectan las funciones mentales superiores del cerebro, sobre todo las relativas al área cognoscitiva, con disminución de la memoria, la abstracción, el juicio, el aprendizaje y el contenido del pensamiento. Se vincula a deterioro de las funciones motoras y sensitivas en los niveles superiores de integración, con las consiguientes apraxias, agnosias y cambios de las funciones del lenguaje; con frecuencia ocurren cambios de tipo psicodinámico, con predominio de la depresión, el delirio y las alucinaciones. Como resultado de estas manifestaciones, que aparecen en edad media o avanzada de la vida, el paciente sufre deterioro progresivo e invalidez, que pueden ser totales con grave repercusión social y familiar.

Todo esto refleja importante daño anatómico y funcional de las estructuras más evolucionadas del cerebro, la corteza y la subcorteza. Según el tipo de enfermedad y lo

avanzado de la misma, no deja de haber daño en otros niveles inferiores, por lo que el síndrome demencial puede vincularse a trastornos motores, sensitivos y asociativos con signología variada y múltiple, como alteración de reflejos osteotendinosos, vértigo, síntomas cerebelosos, cambios posturales, afasia y otros más, los cuales deben diferenciarse del cuadro puro de demencia.

Si bien históricamente el término demencia implicaba un carácter de irreversibilidad, el avance en el conocimiento de sus causas ha roto con ese esquema y ha permitido en ciertos casos tratar de manera específica al paciente, con mejoría importante del pronóstico.

Por ello, la demencia constituye en la actualidad un reto para el clínico, quien debe identificar el síndrome y buscar su etiología, que en algunos casos puede ser combinada; también suele ser un reto para el investigador, el cual debe buscar las causas y los mecanismos por los que se produce el daño, para que a partir de un verdadero conocimiento sienta las bases terapéuticas específicas y efectivas.

Varias de las entidades clínicas que producen demencia, ya sea pura o con otras alteraciones del sistema nervioso central, se engloban aún con el término "alteraciones degenerativas del cerebro", lo cual refleja origen desconocido y curso progresivo lento y fatal.

Esto ha empezado a cambiar al conocerse mejor los mecanismos y factores de algunas entidades en las cuales las perspectivas de mejoría son ya una realidad.

Los estudios epidemiológicos realizados en distintos países confirman que a mayor edad hay mayor posibilidad de padecer demencia. En grupos de edad entre los 60 y los 65 años la prevalencia del problema es de 4 a 5 %, en tanto que entre los 80 y los 90 años suele ser de 25 a 40%. Por ello, se supone que mientras las sociedades se desarrollan y mejoran sus sistemas de salud, en forma correlativa aumentará el número de pacientes con demencia. Desde luego hay variables individuales que impiden éticamente señalar edades límite, por lo que en principio todo enfermo es candidato a estudio y en su caso a terapéutica, además de que sin excepciones debe recibir respeto, trato digno y cuidados generales en los que se incluya al componente familiar.

CAUSAS Y CLASIFICACIÓN

Hay múltiples causas de demencia (cuadro 155-1). La enfermedad de Alzheimer es la más frecuente, entre 50 y 70% de los casos; la segunda se debe a enfermedad vascular cerebral (multiinfarto) en 20 a 30% de las situaciones. Lamentablemente, las causas de demencia con posibilidad de curación o regresivas sólo abarcan alrededor de 10% de los casos.

Cuadro 155-1. Causas de demencia

Degenerativas	Vasculares	Endocrinometabólicas
Enfermedad de Alzheimer	Demencia vascular	Hipotiroidismo
Enfermedad de Pick	(multiinfarto)	Hipoglucemia
Enfermedad de Parkinson	Encefalopatía hipertensiva	Hipercalcemia
Hereditarias	Vasculitis por enfermedades sistémicas	Anoxia cerebral
Enfermedad de Huntington	Amiloidosis primaria cerebral	Insuficiencia renal crónica
Infecciosas	Que ocupan espacio	Encefalopatía portosistémica
Demencia por VIH	Tumor intracerebral	Enfermedad de Cushing
Leucoencefalopatía progresiva multifocal	Tumor extracerebral	Enfermedad de Addison
Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob	Metástasis cerebral múltiple	Traumáticas
Micosis (criptococosis)	Hematoma subdural crónico	Postratratismo encefálico
Toxoplasmosis	Meningitis maligna	Otras
Sífilis	Hidrocefalia a presión normal	Esclerosis múltiple
	Déficit de niacina, B ₁₂	Sarcoidosis
	Radiación	
	Fármacos	
	Tóxicos	

Enfermedad de Alzheimer

Es sin duda el prototipo de las demencias; a partir de la brillante exposición hecha por Alzheimer a principios de los años 1900, casi se ha convertido en el sinónimo del síndrome que lleva su nombre, a tal grado que en la actualidad es imposible hablar de demencia sin referirse a Alzheimer.

Como en la descripción original, esta enfermedad conserva su carácter de presenil con inicio entre los 50 y los 60 años de edad; tiene curso lento y progresivo, y es de los padecimientos que producen demencia pura o predominante, es decir, se afectan casi exclusivamente las funciones intelectuales, pero con deterioro secundario del estado general, de manera que en plazo de cinco a siete años acaba con el paciente.

En la enfermedad de Alzheimer se aprecian depósitos neurofibrilares que al parecer son importantes en la destrucción neuronal y de las sinapsis

Por su origen desconocido, su evolución inexorable y los cambios orgánicos cerebrales que la definen se clasifica entre los padecimientos crónicos degenerativos del sistema nervioso central. La enfermedad afecta fundamentalmente la corteza cerebral, en especial con pérdida neuronal del área frontal y parietal, atrofia cerebral con alargamiento y dilatación del sistema ventricular. Se aprecian depósitos microscópicos intraneuronales de material filamentosos denominados depósitos neurofibrilares de Alzheimer, que al parecer son importantes en la muerte neuronal y las sinapsis. Al microscopio electrónico se observan filamentos apareados helicoidales distintos a las estructuras normales, y son más abundantes conforme ocurre mayor pérdida neuronal, en especial en el lóbulo temporal; otras alteraciones son las placas seniles o neuríticas, que consisten en depósitos esféricos irregulares que engloban material de fibras amiloideas similares a las alteraciones intracelulares previas. Los depósitos amiloideos a veces se encuentran en las meninges o en las arterias intracorticales y se han denominado angiopatía cerebral amiloidea. En cuanto a la neurotransmisión, en varios estudios se han sugerido alteraciones de la actividad colinérgica, pero no ha habido respuesta con el uso de fármacos colinérgicos, y lo mismo ha ocurrido con somatostatina y corticotropina, sin resultados favorables.

Aunque existe franca relación familiar, la teoría genética y la infección de tipo viral no han sido sustentadas a pesar de los esfuerzos de varios investigadores, por lo que la enfermedad de Alzheimer sigue siendo de etiología desconocida.

Para establecer el diagnóstico debe comprobarse el síndrome demencial, corroborar la alteración de la memoria y que el inicio no sea súbito ni la evolución rápida; además, no debe haber signos ni síntomas neurológicos atribuibles a la propia enfermedad. El electroencefalograma y los estudios de imagen no deben demostrar alteraciones.

Enfermedad de Pick (atrofia lobar)

Es una enfermedad rara. Ocurre más a menudo en mujeres que en varones y se caracteriza por daño a las partes anteriores del lóbulo frontal y parietal, a veces de manera unilateral predominante. Hay atrofia subcortical importante en tálamo, cuerpo estriado, sustancia negra y fibras frontopontinas descendentes. Los cambios microscópicos consisten en depósitos fibrilares rectos citoplasmáticos o bien en áreas fibrilares, distintos a los de la enfermedad de Alzheimer; si son esféricos pueden distender las células nerviosas, formando los cuerpos de Pick o células en balón.

Durante el curso clínico ocurren alteraciones mentales de carácter difuso (demencia) con signos importantes de conducta antisocial, desinhibición, reflejos de prensión y succión, lenguaje reverberante y por último rigidez, disfonía y temblor al afectarse el espacio subcortical. El tiempo de evolución es similar al de la enfermedad de Alzheimer.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es el prototipo de trastorno genético demencial por déficit de GABA

Este padecimiento, descrito magistralmente en 1872 por George Huntington, es sin duda el prototipo de enfermedad genética demencial. En la actualidad se sabe que es un trastorno genético de alta penetrancia localizado en el brazo corto del cromosoma 4; asimismo, también es el prototipo de enfermedad demencial causada por deficiencia de neurotransmisión, pues hay déficit de GABA y de su enzima precursora, así como de

otras sustancias químicas cerebrales del cuerpo estriado, el tálamo y la corteza cerebral, con acumulación de glutamato, al que se le atribuye efecto neurotóxico. Aunque el trastorno predomina en la subcorteza (corea), también se afectan la corteza (demencia) y otras estructuras subcorticales y especiales, por lo que la demencia resultante se relaciona desde el inicio con trastornos extrapiramidales, convulsiones, corea o coreoateosis y otras funciones motoras, como el lenguaje, el ritmo respiratorio (autónomas), la conducta depresiva o antisocial, trastornos emocionales e incluso mayor índice de suicidios. El proceso puede iniciar en la niñez o la adolescencia, aunque por lo regular ocurre entre los 30 y los 40 años; existen formas tardías entre los 50 y los 60 años; predomina en Europa y Norteamérica, y su duración media es de 15 a 20 años, con gran invalidez y repercusión familiar, incluyendo sentimiento de culpa.

El diagnóstico suele ser muy fácil ante el hallazgo de convulsiones, corea y demencia con francos antecedentes familiares; sin embargo, hay casos en que no existe historia familiar, y entonces el comienzo insidioso de la enfermedad lo hace más difícil.

Enfermedad de Parkinson

Este padecimiento, mucho más frecuente que el anterior y de naturaleza desconocida, se caracteriza por temblor o rigidez casi paralítica, marcha peculiar de pasos cortos sin balanceo y expresión facial fija, así como asimetría corporal en el inicio; en ocasiones, 20 a 25% de los enfermos desarrollan formas leves de demencia. Se conoce mejor por su deficiencia neurotransmisor (dopamina) y tiene mejores alternativas de tratamiento actual que el trastorno anterior. Ambos se prestan en un momento dado a diagnóstico diferencial con otras entidades que sólo serán mencionadas, en las que también la demencia es un trastorno menor, menos frecuentes y menos clásicas, que consisten en epilepsia mioclónica familiar, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva e hidrocefalia normotensa, y las cuales constituyen ejemplos menos típicos de demencia que otros trastornos del sistema nervioso central.

Demencia por SIDA

Debido a su importancia epidemiológica durante los últimos años, el SIDA constituye el ejemplo más característico y frecuente de las afecciones virales crónicas del sistema nervioso central que producen demencia. Otros virus, como el de la rubéola, el sarampión y el herpes, pueden ocasionar encefalitis aguda, pero sin causar demencia.

La demencia por SIDA es ocasionada por la presencia directa del virus en las células nerviosas, con destrucción neuronal en áreas de la corteza y la subcorteza, y sintomatología crónica de las funciones intelectuales, así como estado depresivo, cambios de conducta y lesiones focales en otras partes del sistema nervioso, con predominio de mielitis y neuritis periférica. En la región encefálica se observa estado inflamatorio e incluso respuesta inmunitaria celular y de anticuerpos, que se manifiesta en el líquido cefalorraquídeo por aumento discreto de células mononucleares, franca elevación de proteínas y glucosa normal. La sintomatología combinada se modifica dentro de su cronicidad, profundizándose y cambiando lentamente, lo que contribuye a deterioro y despersonalización del sujeto, además de combinarse con otras infecciones agregadas en el mismo sitio, en especial toxoplasmosis, la cual también se localiza intracelularmente y condiciona mayor daño, indistinguible de manera independiente al ocasionado por los propios virus.

La demencia por SIDA es consecuencia de la presencia directa del virus en las células nerviosas, lo que ocasiona destrucción neuronal en áreas de la corteza y la subcorteza

Enfermedad de Creutzfeldt-jacob

Este padecimiento es el prototipo de demencia causada por partículas infecciosas lentas que carecen de ácido nucleico denominadas "priones", las cuales se han correlacionado recientemente con una serie de trastornos como el kuru, el de Gerstman-Strausler y el insomnio fatal familiar, y que se supone puede tener relación con otras enfermedades crónicas degenerativas. Estos priones son partículas cromosómicas formadas por RNA

La enfermedad de Creutzfeldt-jacob aparece de manera esporádica, aunque en 5 a 15% de los casos es de carácter familiar

exclusivamente y se desconoce su importancia exacta; sin embargo, se han identificado en tejidos cuya manipulación ha hecho posible la transmisión de este tipo de enfermedades, lo que les confiere carácter infectante.

Esta enfermedad tiene la peculiaridad de ser rápidamente progresiva y sus manifestaciones clínicas incluyen demencia asociada a mloclonía, con signos piramldales y extrapiramldales, así como cerebelosos. El electroencefalograma es característico, con descargas bilaterales simétricas intermltentes que tal vez no se observen al inicio ni al final de la enfermedad. La tríada consiste en demencia de curso rápido, movimlentos anormales (mloclonías) y cambios en el electroencefalograma.

Histológicamente, la característica principal son los cambios espongiformes (vacuolas pequeñas redondas) que afectan sobre todo a la corteza y muestran alteraciones inflamatorias deficientes en la subcorteza. Desde el punto de vista epidemlológico, los trasplantes de córnea y el uso de extractos hipofisarios de cadáver tienen gran importancia diagnóstica. La enfermedad no se transmle de persona a persona y tiene curso fatal después de progresión rápida (meses). El tratamlento sólo es sintomático.

Demencia vascular (multiinfarto)

Debido a la gran incidencia actual de patología vascular en sujetos de edad media o avanzada, es comprensible que sea común la demencia vascular, también conocida como multiinfarto. Aunque típicamente los infartos pequeños múltiples y de localización difusa bilateral producen cuadro demencial, también es innegable que los supervivientes a un infarto grande, sobre todo en el hemlsferio domlnante, padecerán demencia. Esta suele presentar cuadro clínico de inicio brusco, o bien brotes repetidos de agudización conforme se producen infartos pequeños o grandes. Por tanto, en cierto tiempo las zonas de infarto se convierten en zonas de atrofia y a veces en atrofia generalizada; en muchas ocasiones se comprueba el factor causal, bien sea angiopatía aterosclerótica avanzada, cardiopatía valvular con trastornos del ritmo o insuficiencia cardíaca crónica de cualquier etiología pero de tipo congestivo; sin embargo, en otras circunstancias se observa hipertensión arterial esencial o secundaria a diabetes mellitus e insuficiencia renal.

El grupo de enfermedades mencionadas tiene en común un cuadro demencial predominante, o en otros casos signos focales como afasia, hemlplejía, hemlanestesia, reflejos osteotendinosos anormales, vértigo o afección de los pares craneales asociados al cuadro demencial. Además del interrogatorio completo y la exploración integral del área neurológica y de otras regiones, lo cual permle la sospecha diagnóstica, es de gran utilidad la tomografía axial computada o bien la resonancia magnética nuclear. Los enfermos requieren atención y control de los factores causales existentes, además de los propios del tratamlento demencial. El pronóstico suele ser malo en el corto plazo.

Demencia por traumatismo encefálico

Este tipo de afección intelectual tiene dos formas iniciales: una se debe a la existencia previa de traumatismo agudo, muchas veces asociado a cirugía craneal; en la recuperación se hace evidente una secuela demencial con daño permanente; otra por la existencia, a veces durante varios años, de traumatismos menores repetidos, como en los pugilistas, en quienes la demencia inicia de manera insidiosa sin reconocerse claramente un principio; en ambos casos hay atrofia secundaria, muy evidente en los traumatismos intensos, y menos clara en forma radiológica o tomográfica en los casos de traumatismos múltiples. Tiene progresión más lenta, que depende de la asociación de diversos factores, como etilismo, senilidad, etcétera.

Demencia por hipotiroidismo

Entre las demencias endocrinas o metabólicas, la debida a hipotiroidismo es una de las más espectaculares en cuanto a beneficio terapéutico. Seguramente es más frecuente en

mujeres, en quienes predomina la patología tiroidea; ocurre en edad media o avanzada, y en ocasiones se descubre sin que haya evidencias de patología glandular previa. Puede confundirse con enfermedad renal crónica o aterosclerosis, y los pacientes pueden manifestar un estado de daño crónico grave sin signos focales, sólo marcha lenta, bradicardia y reflejos osteotendinosos disminuidos. El diagnóstico se sospecha por datos clínicos, y se confirma mediante pruebas de función tiroidea; se trata con excelentes resultados con hormonas tiroideas.

Algunas alteraciones metabólicas pueden causar demencia, como el hipotiroidismo, la hipoglucemia crónica y la hipercalcemia

Demencia por hipoglucemia crónica

Ocurre principalmente en diabéticos crónicos tratados con hipoglucemiantes orales de acción prolongada o con insulina intermedia. Son susceptibles en especial los pacientes diabéticos de edad avanzada, en quienes el decremento de su actividad intelectual se atribuye a efectos vasculares de la propia diabetes. El episodio repetido de hipoglucemia va sumando efectos deletéreos al presentarse con frecuencia en la madrugada, sin que exista necesariamente hipoglucemia distinguishable en forma clínica, por lo que debe buscarse de manera intencionada en algunos enfermos.

Demencia por hipercalcemia

Es la menos frecuente de las demencias metabólicas y tiene más bien estados de confusión, los cuales cuando se profundizan pueden ocasionar trastornos mayores de conciencia. Estos se acompañan de poliuria no muy acentuada, a menudo de hipertensión arterial, y rara vez conducen a estado demencial. Sin embargo, deben considerarse en casos de bajo rendimiento intelectual de curso más bien agudo a subagudo. La búsqueda intencionada por laboratorio conduce al diagnóstico y el tratamiento puede ser muy eficaz.

Hidrocefalia a presión normal

Es un síndrome que cursa con demencia, trastornos en la marcha y a menudo incontinencia urinaria; en estudios de neuroimagen se demuestra agrandamiento de los ventrículos laterales con poca o ninguna atrofia cortical. Es una hidrocefalia con acueducto de Silvio permeable; la presión del líquido cefalorraquídeo es normal, lo mismo que su estudio químico y citológico. Su curso lento y progresivo hace que el diagnóstico sea en general difícil y se retrase. La causa exacta se desconoce; en algunos pacientes se asocia a padecimientos que quizá tengan relación con infecciones, traumatismo y hemorragia subaracnoidea. Sólo alrededor de 50% de los pacientes se benefician de la derivación del líquido cefalorraquídeo, y esta mejoría es más notable en los trastornos de la marcha que en la demencia misma.

Otros tipos de demencia

La enfermedad demencial puede asociarse a otros agentes etiológicos con carácter persistente, a menudo de naturaleza combinada.

Hay demencia asociada a déficit crónico de niacina, vitamina B₁₂ y anemia crónica de tipo megaloblástico; también inducida por agentes infectantes de naturaleza micótica (criptococosis), y desde luego por tóxicos como el alcohol o los inhalantes que causan daño permanente; por fármacos, entre los que sobresalen agentes psicotrópicos, sedantes, hipnóticos y otros más, o bien anticonvulsivos y agentes terapéuticos, como metotrexato intratecal; por tóxicos como los órganos fosforados o el monóxido de carbono, y agentes físicos como la radioterapia. Desde luego, hay formas de demencia asociadas a tumores centroencefálicos en los que se presentan trastornos notables de personalidad.

PLAN DE ESTUDIO

Ya se ha señalado la necesidad de identificar sindromáticamente el problema, lo que debe hacerse con precisión para tener presente el inicio de los mismos y los antecedentes médicos del enfermo, así como la signología asociada desde el punto de vista neuropsiquiátrico y general. A partir de este conocimiento basal e individual en cada caso, conviene realizar estudios que incluyan química sanguínea con glucosa y azúcares, electrolitos, biometría hemática, examen de orina, telerradiografía de tórax y electrocardiograma.

Dependiendo de las manifestaciones clínicas y los hallazgos en los estudios previos, de manera selectiva deben realizarse estudios paraclínicos que ayuden a esclarecer cada problema; éstos deben consistir en electroencefalograma, tomografía computada de cráneo, resonancia magnética nuclear o estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo. En México no parece justificado emplear protocolos que incluyan varias pruebas de gabinete para todos los casos, por lo que se requiere realizar los estudios que se consideren más útiles y continuando hasta donde la capacidad del centro de trabajo lo permita y el paciente lo resista; esto último tiene particular relación con la biopsia cerebral, que de ninguna manera puede considerarse obligatoria por los riesgos que implica.

El juicio clínico, individualizado conforme a las características de cada paciente, deberá señalar los límites prudentes de los estudios con la premisa de poder ayudar a cada enfermo y de continuar el conocimiento científico.

El estudio diagnóstico del enfermo con demencia debe ser estrictamente individualizado

TRATAMIENTO

Sólo para algunas entidades existe tratamiento específico; en el caso de la hidrocefalia normotensa habrá que realizar derivación del líquido cefalorraquídeo teniendo en consideración que hay más posibilidades de que mejoren los trastornos de la marcha que los trastornos mentales. En caso de hematoma subdural crónico deberá realizarse drenaje del mismo a la brevedad posible. Cuando haya trastornos metabólicos específicos se establecerá rápidamente el tratamiento.

Aunque se han intentado diversas formas terapéuticas y en la actualidad están en marcha estudios de diversos medicamentos, la enfermedad de Alzheimer no tiene tratamiento específico que modifique la historia natural (evolución espontánea). Las medidas encaminadas a los cuidados, en conjunto con los familiares, mejorarán la calidad de vida del enfermo y disminuirán la carga de aquéllos; el apoyo que se pueda obtener de las organizaciones civiles creadas para la atención de estos pacientes siempre resulta valiosa. Se establecerá fisioterapia para fomentar en estos individuos las habilidades motoras y ayudarlos a que ocupen su tiempo. Es de gran beneficio mantener una atmósfera acogedora y tranquilizante para el manejo de estos enfermos. Pueden emplearse ansiolíticos, inductores del sueño y antidepresivos como sintomáticos de manera precisa e individualizada.

En los casos de demencia vascular multiinfarto, tanto el tratamiento de los factores de riesgo como la hipertensión arterial o la diabetes, así como la profilaxis de nuevos episodios isquémicos con antiagregantes, no mejoran el síndrome demencial.

La atención en la enfermedad de Alzheimer suele ser el cuidado del paciente en conjunto con los familiares a fin de mejorar su calidad de vida y disminuir la carga de estos últimos, por lo que el apoyo que se pueda obtener de las organizaciones civiles creadas para la atención de estos enfermos resultará siempre valiosa

LECTURAS RECOMENDADAS

- Beard CM, Kokmen E. The prevalence of dementia is changing over time in Rochester, Minn. *Neurology* 1995;45:75.
- Amárga PV. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:631.
- Diagnostic and Statistical of Mental Disorders. American Psychiatric Association (A.P.A.) (D.S.M. IV). Washington: A.P.A. 1994;133.
- Harrison P. Alzheimer's disease and chromosome 14. Different gene, same process? *British J Psych* 1993;163:1.
- McKegney FP, O'Dowd MA. Suicidality and HIV status. *Ara J Psich* 1992;149:396.
- Monradian MM. Modification of central dopaminergic mechanisms by continuous levodopa therapy for advanced Parkinson's disease *Ann Neurol* 1990;27:18.

- Skoos I, Nilsson L, Palmertz B. A population: Gased study of dementia in 85 years olds. *N Engl J Med* 1993;328:153.
- Wilcock GK. Pharmacological approaches to treating Alzheimer's disease. *En: Dawbarn D, Alien SJ. Neurobiology of Alzheimer's Disease. Oxford: Bios Scientific Publishers, 1995;289.*
- Yankner BA, Mesulam MM. Beta amiloacid and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1991;325:1849.

156 ■ Trastornos de la memoria

Víctor de la Garza

DEFINICIÓN

La memoria es la facultad de conservar las ideas adquiridas anteriormente. Es también la función a través de la cual se almacenan los datos adquiridos y presentados a la conciencia por medio de la atención, para posteriormente ser citados y presentados de nuevo ante la conciencia misma. La memoria se forma por tres procesos: a) recepción y registro de una impresión mental; b) retención o preservación de la impresión previamente adquirida, y c) reproducción o recuerdo de la impresión. Los recuerdos pueden ser recientes o remotos. La memoria es propositiva y tiende a estimular la adaptación con un mínimo de esfuerzo al ayudar al individuo a aprovechar su experiencia.

Se sabe que la memoria está influida por el afecto y se modifica según las necesidades emocionales del sujeto. A la pérdida de la memoria se le conoce como amnesia. El olvido también es propositivo, y de igual manera depende del afecto. Todo aquello que se registre como un recuerdo persiste, a menos que haya una alteración de la estructura o función cerebral. Los recuerdos que se reprimen psicopatológicamente no se han olvidado, sino que quedan disponibles para cuando mejoren las condiciones afectivas que condujeron a la represión.

La memoria se compone de una serie de sistemas disociables con los que se logran formas diferentes de aprendizaje y que dependen de distintas redes neurales. El conocimiento de la naturaleza psicológica y de la base neural de los sistemas específicos de la memoria se ha obtenido a partir del análisis de las lesiones cerebrales. Sin embargo, en los últimos años, mediante los estudios de imágenes cerebrales funcionales, como la tomografía por emisión de positrones, se ha logrado una forma más dinámica para el estudio de éste y otros procesos mentales.

La memoria es la facultad de conservar las ideas adquiridas anteriormente; también es la función a través de la cual se almacenan los datos adquiridos y presentados a la conciencia por medio de la atención

TIPOS DE MEMORIA

La memoria manifiesta (o declarativa) es la de todos los días, la del aprendizaje y recuerdo de sucesos y hechos. Su integridad se valora presentando al paciente algunos materiales, como palabras o cuadros, y después de un tiempo se le pide que los recuerde o reconozca. Su sustrato neural es el sistema límbico-diencefálico. La memoria implícita se refiere a aquella forma de aprendizaje en que las personas adquieren, retienen y usan información sin estar conscientes de la base de dicho aprendizaje. Un tipo de esta memoria implícita es la llamada preparación para la repetición, que se refiere a un cambio de velocidad, precisión o sesgo mediante el cual un estímulo previamente visto, como un cuadro o una palabra, se procesa en una segunda ocasión. Su base neurológica es el sistema occipital. La memoria laboral (o de trabajo) se refiere a un sistema que comprende un componente ejecutivo que guía la conducta guiada por objetivos y los almacenes de la memoria de corto plazo. Se cree que este componente ejecutivo se encuentra en el sistema frontoestriado.

La memoria se compone de memoria manifiesta, implícita y laboral

TRASTORNOS DE LA MEMORIA

Los trastornos de la memoria consisten en hipermnesia, amnesia y paramnesia

Consisten en memoria anormalmente desarrollada o hipermnesia; pérdida de la memoria o amnesia, y falsificación de la memoria o paramnesia.

Hipermnesia

Se observa en ocasiones en estados maníacos leves, en la paranoia y en la catatonia. Esta capacidad mnemónica excesiva suele limitarse a periodos específicos o a experiencias e incidentes conectados con afectos de especial fuerza.

Amnesia

La amnesia puede ser orgánica o psicógena; temporal o permanente; anterógrada o retrógrada

Puede ser orgánica, producida por trastornos fisiológicos de las neuronas o por alteraciones metabólicas, traumáticas o degenerativas del sistema nervioso central que interfieren en los procesos de asociación; o psicógena, en la que el recuerdo se inhibe por motivos psicológicos. En este último caso no hay olvido como tal, sino represión de recuerdos dolorosos o angustiantes.

En cuanto a su relación temporal, la amnesia puede ser transitoria, como ocurre en los casos de insuficiencia cerebral aguda por fármacos o estados tóxicos; o permanente, como sucede en la disfunción cerebral progresiva y que termina en estados demenciales.

Otra clasificación divide a la amnesia en anterógrada y retrógrada. La primera se extiende hacia adelante y cubre el periodo posterior a la lesión y la consecuente recuperación. Esta amnesia anterógrada suele verse en boxeadores que recibieron algún traumatismo grave en la cabeza; recuerdan muy bien los hechos anteriores al evento pero no retienen casi nada de lo que ocurre después del mismo. El tipo retrógrado es aquel en que la pérdida de la memoria se extiende hacia atrás a partir del momento de la lesión, y ocurre en muchos tipos de lesiones cerebrales, tanto traumáticas como metabólicas y por intoxicaciones de diversos tipos; es la amnesia que se trata con terapia electroconvulsiva. Cuando el paciente logra recuperarse de la amnesia retrógrada lo hace en forma cronológica, empezando con los recuerdos más lejanos y terminando con los más cercanos al evento o lesión que la produjo.

Paramnesia

La paramnesia es una falsificación de la memoria y también sirve como protección contra la angustia intolerable

Es una falsificación de la memoria y también sirve como protección contra la angustia intolerable. En la forma conocida como confabulación, el paciente llena los vacíos de su memoria con hechos fabricados que no tienen base real, y sin embargo al relatarlos los acepta como si hubiesen sido verdades que en realidad ocurrieron. La paramnesia es un fenómeno ocasional de algunas psicosis seniles, pero se presenta sobre todo en el síndrome de Korsakoff, del que forma parte medular. La paramnesia, y sobre todo la confabulación, deben distinguirse de la falsificación retrospectiva, que es una ilusión de la memoria con gran carga afectiva, en la que tiende a adornarse la realidad o a seleccionar de manera inconsciente los recuerdos según sirvan a los propios intereses. De esta manera es como se relata en forma distinta un mismo hecho o acontecimiento vivido por dos o más personas en el que cada quien recuerda lo que más le haya impactado desde el punto de vista psicológico o afectivo. Las distorsiones defensivas del recuerdo sirven para esquivar las amenazas o la angustia, o para aumentar la autoestima.

En esta misma sección se incluyen dos variantes de la ilusión de la memoria. La primera es el *déjà vu* (lo ya visto), que es un fenómeno que conlleva gran sentimiento de familiaridad al observar algo que nunca antes se había presenciado. Surge cuando la situación presente tiene algún tipo de asociación con determinada experiencia pasada o un hecho olvidado. Al parecer ocurre cuando la experiencia olvidada ha sido el centro del conflicto psicológico con su consecuente represión; también se presenta en personas normales, en especial jóvenes dados a soñar despiertos. En la otra variante, el fenómeno *jamáis vu* (jamás visto), hay un falso sentimiento de extrañeza ante situaciones que

en realidad ya se han experimentado. Este evento puede ocurrir en la esquizofrenia, algunas neurosis, lesiones del lóbulo temporal, intoxicaciones farmacológicas y fatiga extrema.

Otra alteración de la memoria es la referida a los distintos tipos de ésta. Por ejemplo, la forma más notoria y pura de la memoria manifiesta es la amnesia global, síndrome neurológico que se caracteriza por déficit muy grave para adquirir y retener nuevos recuerdos, alteración que no depende de trastornos de la atención, percepción, lenguaje, pensamiento u otras habilidades no mnemónicas. La amnesia global se debe a daño bilateral de una o más de las tres regiones neurales interconectadas en los lóbulos temporales mediales, el diencéfalo y el prosencéfalo basal. Al parecer, la amnesia anterógrada tiene su sustrato neurológico en estas regiones y por lo tanto se relaciona con la memoria manifiesta, que en sí tiene dos componentes importantes: el recuerdo y el reconocimiento. Dentro de la memoria implícita ya se mencionó la preparación para la repetición, y además hay un segundo tipo de aprendizaje implícito que se conserva en la amnesia, que es la adquisición y retención de habilidades motoras con la práctica repetida de determinada tarea. La actividad retardada, por ejemplo, se mantiene como aprendizaje intacto en la amnesia y en la enfermedad de Alzheimer, pero se afecta mucho en la enfermedad de Huntington. Por otro lado, a la memoria laboral, que como se recordará es la memoria con funciones ejecutivas, se le ha relacionado con algunos casos de síndrome de Korsakoff y enfermedad de Alzheimer.

Un tipo de amnesia poco frecuente y que ocurre en personas sanas es la amnesia global transitoria, en la que el individuo queda repentinamente confundido y amnésico. Las crisis pueden ser espontáneas o relacionarse con inmersión en agua fría o caliente, estímulos emocionales, ejercicio físico, relaciones sexuales o al viajar en un vehículo automotor. El sujeto se ve aturdido y no deja de preguntar sobre eventos recientes y presentes. Conserva la orientación en persona y a veces en lugar. Se altera su memoria reciente aunque su conducta es, por lo demás, normal y apropiada. La memoria inmediata está intacta. No ocurren otros signos neurológicos. Los ataques duran de dos a 12 horas y pueden acompañarse de cefalea, náuseas y vómito. La recuperación es completa y la recurrencia poco común. Se desconoce la causa de este aparatoso síndrome que por otra parte es benigno.

La amnesia global es un síndrome neurológico caracterizado por déficit muy grave para adquirir y retener nuevos recuerdos, alteración que no depende de trastornos de la atención, percepción, lenguaje, pensamiento u otras habilidades no mnemónicas

La amnesia global se debe a daño bilateral de una o más de las tres regiones neurales interconectadas en los lóbulos temporales mediales: el diencéfalo y el prosencéfalo basal

Un tipo de amnesia poco frecuente y que ocurre en personas sanas es la amnesia global transitoria, en la que el individuo queda repentinamente confundido y amnésico

EVALUACIÓN DE LA MEMORIA

Desde el punto de vista clínico, se pueden distinguir tres tipos de memoria: inmediata, reciente y remota. La inmediata mantiene la información cerca de la conciencia durante unos cuantos segundos en tanto se usa para la actividad mental. Se comprueba a partir de la repetición de series de números. Su capacidad es finita, ya que sólo logra recordar números compuestos hasta por siete dígitos que se retienen por unos cuantos segundos o minutos, a menos que se internalice la información mediante la repetición. Para que la memoria inmediata funcione se requiere que haya atención, y su alteración suele encontrarse en los síndromes de confusión agudos. La memoria reciente recuerda información presentada minutos, horas o unos cuantos días antes. Por último, la memoria remota describe sucesos ocurridos semanas, meses o años antes. Estos dos tipos de memoria se exploran haciendo las preguntas indicadas sobre hechos conocidos, tanto para el interrogador como para el paciente. La memoria reciente alterada es una característica de la demencia y estados de confusión agudos, y es parte indispensable y por definición de los síndromes amnésicos.

Aún queda mucho por conocer e investigar acerca de la memoria. Sin embargo, con la tecnología actual, representada por los estudios funcionales del cerebro logrados con la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) y con la tomografía computada por emisión simple de fotones (*single-photon emission computed tomography*, SPECT), se han obtenido grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología y la etiopatogenia de los trastornos de la memoria. Aun así, todavía queda mucho por descubrir, sobre todo a nivel bioquímico, que es donde ocurre el intercambio neuronal que da origen al recuerdo, es decir, a la memoria.

No obstante, el principal problema al que se enfrenta el clínico ante un paciente que refiere tener problema de memoria es diferenciar si se trata de un problema real de

Desde el punto de vista clínico, se pueden distinguir tres tipos de memoria: inmediata, reciente y remota

El principal problema para el clínico ante un paciente que refiere tener problema de memoria es diferenciar si se trata de un trastorno real de memoria o sólo de pequeños olvidos, muy frecuentes cuando la persona se encuentra bajo gran tensión de tipo emocional que la distrae de sus actividades diarias

memoria o sólo de pequeños olvidos, muy frecuentes cuando la persona se encuentra bajo gran tensión de tipo emocional que la distrae de sus actividades diarias y con ello presenta problemas de memoria que no son tales, sino más bien distracciones. En ocasiones no es fácil lograr tal distinción y se necesitará mucha perspicacia y algunas pruebas, como las que se han descrito en el presente capítulo para decidir si se avanza en el estudio de esos trastornos de memoria o tan sólo se tranquiliza al enfermo diciéndole que dichos trastornos son pasajeros y que no ameritan más estudios ni tratamientos supuestamente específicos que a la fecha no han demostrado ser de utilidad para mejorar la retención.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Brown MM, Hachinski VC. Acute confusional states, amnesia, and dementia. *En: Isselbacher KJ (ed). Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. New York: McGraw Hill, 1994; 137-142.*
- Fogel BS, Faust D. Neuropsychological assessment of memory. *En: Stoudemire A, Fogel BS (ed). Principles of Medical Psychiatry. 1st ed. Orlando, Grune & Stratton, Inc., 1987;63-4.*
- Gabrieli, JDE. Disorders of memory in humans. *Curr Opin Neurol Neurosurg 1993;6:93-7.*
- Llamasa-García G., Olivares L. Afasia, apraxia, agnosia y amnesia. *En: Uribe M (ed). Tratado de Medicina Interna. 1ª. ed. México: Editorial Médica Panamericana, 1988;2210-3.*

157 ■ Estupor y coma

*Elvira G. Alexanderson Rosas
Antonio González Chávez*

DEFINICIÓN

El estado de coma es un síntoma, no una enfermedad, y se manifiesta como proceso patológico subyacente grave

Estupor es un estado de sueño profundo o de comportamiento sin respuestas del cual puede despertar el sujeto con estímulos vigorosos y repetidos. Existen trastornos que afectan el grado de conciencia en forma progresiva, de los cuales el más grave es el coma, que se define como un estado de falta de reacciones a estímulos externos sin despertar y en los que el enfermo permanece con los ojos cerrados.

El coma puede deberse a destrucción localizada del sistema activador reticular ascendente del tronco encefálico, compresión por hernia supratentorial o depresión metabólica tóxica; se clasifica en lesiones supratentoriales, infratentoriales y encefalopatía metabólica

La base anatomofisiológica del estado de alerta reside en el sistema activador reticular ascendente del tronco encefálico, el cual tiene proyección a tálamo y corteza. Tanto el estupor como el estado de coma pueden deberse a una lesión que afecte dicho sistema, ya sea por compromiso supratentorial o infratentorial, o mediante procesos difusos, tóxicos y metabólicos.

EPIDEMIOLOGÍA

El estupor y el coma son comunes en los servicios de urgencias y suelen ocurrir hasta en 3% de las admisiones. Existe una gran variación en cuanto a incidencia, causas y pronóstico entre los diferentes grupos de edad. No se ha descrito diferencia en sexo o raza. Hasta el momento las causas más frecuentes son intoxicación por fármacos (70%) y tóxicos en casos de estado de coma de origen desconocido. En Estados Unidos, el etanol y los barbitúricos son las drogas que con más frecuencia generan coma (76 % de los casos).

Después de excluir las lesiones craneales evidentes, como las heridas penetrantes, el traumatismo craneal cerrado y sus secuelas (hematoma epidural y subdural), sigue siendo común el coma de origen desconocido (4 a 6%). En la serie publicada por Plum,

cerca de 33% de los pacientes presentó envenenamiento por fármacos, otro 33% tenía encefalopatía metabólica y el resto enfermedad cerebro vascular. En esta serie no se incluyeron pacientes con coma por traumatismo. La encefalitis y el absceso cerebral sólo se encontraron en 29 de 500 casos.

ETIOLOGÍA

Cualquier proceso patológico que altere al sistema activador reticular ascendente puede conducir a la aparición del estado de coma; entre las causas principales destacan las siguientes:

Masas supratentoriales. Estas lesiones provocan coma por varios mecanismos, que incluyen aumento de la presión intracraneal, desplazamiento lateral de la línea media de los hemisferios, y compresión o desplazamiento del diencefalo o del sistema reticular activador del tallo cerebral.

Lesiones subtentoriales. Se hallan en la fosa posterior o en el tallo cerebral, y provocan ablación o compresión directa del sistema activador reticular.

Procesos difusos, tóxicos y metabólicos. Estos procesos dañan de manera extensa o perturban la función neuronal de la corteza y del tallo cerebral.

FISIOPATOLOGIA

Durante el estado de coma hay alteración aguda y global del estado de alerta debido a trastorno reversible o no reversible del sistema activador reticular ascendente. La alteración es desencadenada cuando hay destrucción de áreas fundamentales del tronco encefálico, de la corteza cerebral o cuando un trastorno metabólico o tóxico compromete dicha función. Estas lesiones pueden dar lugar a hipoxia, isquemia, hipoglucemia e incluso alteración directa de la respuesta neuronal, como sucede en la intoxicación por fármacos o drogas, como el alcohol, o en enfermedades que alteran la respuesta neurofisiológica de la membrana neuronal, como en la epilepsia.

Entre el sistema activador reticular ascendente, el tálamo y la corteza existe comunicación por medio de neurotransmisores, de los cuales los más estudiados son acetilcolina y noradrenalina por su mayor influencia en la conciencia. Cuando hay modificación cualitativa o cuantitativa de alguna de éstas, se bloquean las vías de comunicación, condicionando pérdida del despertar clínico.

Independientemente de la causa condicionante de la falla cerebral aguda, ya sea por un mecanismo local o difuso, estructural o metabólico, se desencadenan una serie de cambios fisiopatológicos, entre los que destacan depresión funcional de las neuronas, alteraciones metabólicas como la acidosis, edema cerebral y disminución o pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y de la reactividad al CO₂.

El cerebro depende de un flujo sanguíneo cerebral continuo de oxígeno y de glucosa de 75 ml/100 mg/min en la sustancia gris y de 30 ml/100 mg/min en la sustancia blanca (en promedio, 55 ml/100 mg/min). Cuando desciende a 25 ml/100 mg/min, el electroencefalograma presenta actividad **lenta** difusa característica de las encefalopatías metabólicas; si disminuye a 15 ml/100 mg/min se interrumpe la actividad eléctrica cerebral, y si desciende a menos de 10 ml/100 mg/min ocurre lesión cerebral irreversible. El consumo de glucosa es aproximadamente de 5 ml/100 mg/min, y ante falta de aporte al sistema nervioso central la reserva permite que se prolongue la función hasta dos minutos después de la interrupción del flujo sanguíneo cerebral; sin embargo, el estado de conciencia se pierde unos 10 segundos después de la interrupción. El consumo de oxígeno es de 3 a 5 ml/100 mg/min cuando la hipoxia se suma a la isquemia y la glucosa se consume con mayor rapidez. Por tanto, una diversidad de mecanismos pueden condicionar el estado de coma al interactuar entre sí.

En el estado de coma existe grado variable de bloqueo o depresión del sistema activador reticular ascendente

El sistema activador reticular ascendente es bloqueado por crisis convulsivas generalizadas; concusión cerebral; fármacos, anestésicos, alcohol y sedantes; alteraciones metabólicas; lesiones destructivas; lesión masiva de un hemisferio cerebral; disminución crítica de la presión arterial sistólica por abajo de 70 mmHg

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Para estudio clínico, el coma se divide en tres categorías: lesiones supratentoriales, lesiones infratentoriales y encefalopatía metabólica.

Cuando los antecedentes son dudosos, la clave para el diagnóstico reside en identificar la localización anatómica inicial de la lesión y su evolución.

Lesiones supratentoriales

Las lesiones masivas de los hemisferios cerebrales producen coma por herniación más allá de los límites del compartimento supratentorial, y por compresión del sistema activador reticular ascendente. Al inicio pueden presentarse prodromos como cefalea, vómito y convulsiones.

De ordinario cursa con síntomas unilaterales, como afasia, apraxia, hemianopsia, paresia o plejía, entre otros. En caso de progresión de las manifestaciones deberá considerarse la aparición de hernia del uncus o hernia central.

Hernia del uncus

La dilatación pupilar unilateral, con respuesta conservada o lenta a la luz que progresa hasta la abolición del reflejo fotomotor, es el primer signo de hernia del uncus, y a medida que comprime el mesencéfalo, el paciente se vuelve estuporoso, con progresión a coma

Su primer signo es la dilatación pupilar unilateral, con respuesta conservada o lenta a la luz que progresa hasta la abolición del reflejo fotomotor. A medida que el uncus comprime el mesencéfalo, el paciente se vuelve estuporoso, con progresión a coma y parálisis del tercer par en forma unilateral; adquiere postura de descerebración contralateral que rápidamente evoluciona a rigidez de descerebración bilateral. Esta evolución puede llevarse a cabo en pocos minutos.

Hernia central

Ocorre deterioro progresivo del estado de conciencia y respiración de Cheyne-Stokes. Las pupilas se tornan móticas, reactivas a la luz, y existe movilidad refleja. Hay hipotonía muscular generalizada. Al progresar aparece respiración central, dilatación pupilar, alteración de los movimientos oculares, y rigidez de descerebración bilateral. En la etapa preterminal se observa cuadriparesia flácida con conservación de la respuesta extensora plantar bilateral, ausencia de movimientos oculares reflejos, midriasis, así como pupilas fijas, respiración atáxica e hipotensión arterial. En cualquiera de los síndromes de herniación, la destrucción del sistema activador reticular ascendente ocasiona coma irreversible.

Lesiones infratentoriales

El inicio es variable y dependen de la causa y topografía de la lesión. Hay cefalea occipital, náuseas, vómito, ataxia, disartria y diplopía. De ordinario las pupilas son puntiformes, se afectan los movimientos oculares horizontales y se conservan los verticales, con aparición de movimientos oculares pendulares. Es característica la rigidez, de descerebración, la cuadriplejía flácida, la hipertermia y la bradipnea progresiva.

Encefalopatía metabólica

Las alteraciones ocurridas tienen patrón bilateral o simétrico que compromete la motilidad, el tono y los reflejos. Puede haber asterixis, mioclonías, crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, hipoventilación, pupilas simétricas con reflejo fotomotor presente, sin alteraciones de la motilidad ocular.

DIAGNOSTICO

La experiencia clínica respaldada por la literatura ha demostrado que la escala de Glasgow, originalmente desarrollada para traumatismo craneoencefálico, es el mejor parámetro

para vigilancia del estado de coma. La evaluación incluye apertura ocular, respuesta verbal y movimientos reflejos ante estímulos diversos. Además de complementar dicho parámetro con una adecuada exploración neurológica, se trata de determinar la topografía y extensión de la lesión, así como su posible etiología.

Análisis quimicotoxicológicos

Deberán realizarse estudios de laboratorio de acuerdo con el diagnóstico de presunción, entre los cuales se deben considerar determinaciones de urea o nitrógeno ureico, glucosa, electrolitos séricos, calcio, pruebas de funcionamiento hepático, determinación de osmolaridad sérica, determinación de gases arteriales, citometría hemática, determinaciones séricas de algunos tóxicos como alcohol, barbitúricos, sedantes y medicamentos que con mayor frecuencia conduzcan al estado de coma. Se complementará con estudios más específicos, como análisis de líquido cefalorraquídeo.

Líquido cefalorraquídeo

El estudio de líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar es esencial para evaluación de la meningitis y la encefalitis. Es más sensible (90%) en el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, aunque es de riesgo elevado en casos de hipertensión intracraneal, ya que puede precipitar herniaciones.

Cuando se sospeche masa que ocupa espacio deberá efectuarse tomografía antes de la punción.

El diagnóstico en la mayor parte de los casos deberá acompañarse de estudios de gabinete, entre los que se incluyen:

- *Radiografía de cráneo.* Tiene una sensibilidad menor de 35 % para detectar lesiones y 65% para detectar fracturas de cráneo. Este estudio prácticamente ha sido desplazado por la aparición de los nuevos métodos de radiodiagnóstico.
- *Tomografía axial computada.* Tiene valor cuando la sospecha diagnóstica es de lesión intracraneal o hemorragia, y conviene realizarla en casos de hipertensión endocraneal antes de punción lumbar. Su sensibilidad es de 95% y la especificidad es de 90% para detección de lesiones intracerebrales. Detecta 60% de las hemorragias subaracnoideas. Es inútil en caso de coma metabólico, lesiones infratentoriales, así como en pequeños infartos del tronco cerebral.
- *Imagen de resonancia magnética.* Es útil en la detección de tumoraciones intracerebrales, hemorragias y lesiones localizadas en el tallo encefálico. Su especificidad es de 85% y su sensibilidad de 90 por ciento.
- *Gammagrafía cerebral.* Comparada con la tomografía es menos sensible (sólo 75%) y menos específica (85%) para detectar lesiones que ocupan espacio. Sin embargo, pueden detectarse encefalitis y meningiomas que no sean visibles mediante tomografía.
- *Angiografía cerebral.* Es sensible en más de 95% de los casos, pero menos específica para determinar lesiones que ocupan espacio; es útil para comprobar lesiones vasculares, como los aneurismas; tiene alto riesgo de complicaciones, por lo que su utilidad prácticamente está en descenso.
- *Electroencefalograma.* Es un método diagnóstico útil en caso de crisis convulsivas, tanto para excluir trastornos tóxicos o metabólicos como para diferenciar el coma histérico. La encefalopatía tóxica, la metabólica grave y la hipotermia, por ejemplo, pueden producir un electroencefalograma isoelectrico.

Es esencial estudiar el líquido

cefalorraquídeo para evaluación de la meningitis y la encefalitis; es el estudio más sensible para diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, aunque es de riesgo elevado en casos de hipertensión intracraneal

TRATAMIENTO, PRONOSTICO Y SECUELAS

El objetivo es la prevención de lesiones en el sistema nervioso central. Los aspectos primordiales incluyen asegurar una adecuada oxigenación estableciendo una vía respiratoria permeable; mantener cifras de tensión arterial en parámetros normales para

La prevención de lesiones en el sistema nervioso central incluye asegurar una adecuada oxigenación estableciendo una vía respiratoria permeable; mantener cifras de tensión dentro de parámetros normales para favorecer una adecuada perfusión tisular (hística); administrar glucosa, previa determinación de glucemia capilar; disminuir la presión intracraneal; controlar las crisis convulsivas, y otros aspectos más

favorecer una adecuada perfusión tisular (hística); administración de glucosa previa determinación de glucemia capilar; disminuir la presión intracraneal; controlar las crisis convulsivas, si ocurren; tratar los procesos infecciosos que afecten al sistema nervioso central; restaurar el equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico; corregir la temperatura corporal; iniciar medidas de protección y antiedema cerebral, así como aplicar antidotos específicos en caso necesario. Si las condiciones generales del paciente mejoran deberá iniciarse el protocolo de estudio específico de acuerdo con la sospecha diagnóstica.

La complicación más temida es la evolución hacia un estado vegetativo. Las cifras de mortalidad son como sigue: 50% de quienes presentan lesiones intracerebrales; 75 % de los que padecen hemorragia subaracnoidea; 40% de los que presentan paro cardiorrespiratorio, y 40 a 50% de los sujetos en coma por tumores, infecciones y encefalopatía metabólica grave. Menos de 10% mueren después de una sobredosis de fármacos.

Fallece 95% de los pacientes con reacción pupilar o reflejos oculares ausentes durante seis horas después de iniciado el coma, y 91% cuando las pupilas siguen sin reaccionar 24 horas después. Son signos desfavorables o de mal pronóstico la ausencia de reacción unilateral o bilateral pupilar, el reflejo corneal y la respuesta oculoestibular. La ausencia de abertura palpebral y del tono muscular predicen incapacidad grave o la muerte; por ello, en muchas instituciones se han ido acelerando las medidas de mantenimiento vital artificial debido al alto costo del tratamiento y las pocas posibilidades de supervivencia y de recuperación.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997;30(2): 146-53.
- Brisman MH, Camlins MB. Radiologic evaluation in patients with head injury. *Mt Sinai J Med*. 1997;54(3):226-32.
- Chen R, Bolton CF, Young B. Prediction of outcome in patients with anoxic coma: A clinical and electrophysiologic study. *Crit Care Med* 1996;24(4):672-8.
- Duff DL, Wells DE. Postcomatose unawareness/vegetative state following severe brain injury: A content methodology. *J Neurosci Nurs* 1997;29(5):305-7, 312-7.
- Ferrera PC, Chan L. Initial management of the patient with altered mental status. *Am Fam Physician* 1997;55(5): 1773-80.
- Finesterer J, Lubec D, Jellinger K, Marnoll B. Recovery from coma caused by primary CNS mantle cell lymphoma presenting as encephalitis. *Neurology* 1996;46(3):824-6.
- Kure S, Tada K, Narisawa K. Nonketotic hyperglycemia; biochemical, molecular, and neurological aspects. *J J Hum Genet* 1997;42(1): 13-22.
- Melandri R, Re G, Lanzarini C, et al. Myocardial damage and rhabdomyolysis associated with prolonged hypoxic coma following opiate overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34(2): 199-203.
- River Y, Levy I, Gilead L, et al. Fever, convulsions and coma in scleromyxedema: a dermatoneuro syndrome. *Neurology* 1996;46(6): 1778-9.
- Wijdicks EF. Neurologic complications in critically ill patients. *Anesth Analg* 1996;83(2):411-9.

158 ■ Encefalopatía metabólica

*Elvira C. Alexanderson Rosas
Antonio González Chávez*

DEFINICIÓN E HISTORIA NATURAL

La encefalopatía metabólica es un trastorno neuropsiquiátrico complejo que puede ocurrir en numerosas situaciones clínicas; el término se refiere a un síndrome de confusión

en el que se pueden observar cambios en el nivel de conciencia. Las manifestaciones clínicas de este síndrome en ocasiones sólo pueden descubrirse mediante pruebas psicométricas o llegar hasta el coma profundo como resultado de falla difusa del metabolismo cerebral, lo que suele ser reversible si se corrige el trastorno subyacente. Los ejemplos incluyen anoxia e isquemia, hipoglucemia, desequilibrio hidroelectrolítico, uremia, encefalopatía hepática, cetoacidosis, encefalopatías tóxicas por alcohol, fármacos psicoactivos, salicilatos y metales pesados.

Aunque en la encefalopatía metabólica no se ha establecido la localización anatómica de la lesión, según la progresión de los síntomas, que van desde confusión hasta el coma, se considera que las neuronas de la corteza cerebral son las primeras afectadas, y a medida que el defecto metabólico se perpetúa se dañan estructuras subcorticales. Las neuronas del sistema de activación reticular ascendente (SARA) son las más sensibles a los cambios metabólicos. Estas neuronas son indispensables para mantener el estado de alerta, y cuando se afectan se bloquea la conducción a través de dicho sistema, lo que propicia que las neuronas corticales dejen de funcionar y se altere el estado de conciencia.

Las encefalopatías adquiridas del adulto se deben a una gran variedad de trastornos metabólicos, entre los que se hallan hipoxia, hipoglucemia e hipercapnia, y menos frecuentes hipernatremia, hiponatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hipercalcemia, hipotiroidismo, acidosis láctica y enfermedad de Addison.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de las encefalopatías metabólicas es muy variable entre los diferentes grupos de edad e instituciones. No hay predilección por sexo o raza. Alrededor de 50 a 70% de los casos se deben a productos tóxicos, entre los que destacan fármacos y drogas; 25 a 50% presentan encefalopatía anoxo-isquémica; 3 a 5% manifiestan hipoglucemia, meningitis, encefalitis y encefalopatía hepática; en menos de 3% aparece coma hiperosmolar, hiponatremia, edema, hipopituitarismo, hipercalcemia, estados posictales y trastornos de la regulación de la temperatura; se observa hipercapnia en cerca de 1% de las situaciones. En la serie de Plum, casi 33% de los 500 pacientes presentaron coma por encefalopatía metabólica.

FISIOPATOLOGÍA

Hipoxia

Cuando la PO_2 arterial disminuye hasta menos de 35 mmHg ocurren cambios neuronales importantes; es decir, entra en funcionamiento el metabolismo anaerobio, que es menos eficiente, y una reducción ulterior de la PO_2 da lugar a disfunción neurológica. Lo extenso de la lesión hipóxica depende no sólo de la duración de la hipoxia, sino también de otros factores, como la temperatura corporal (la hipotermia protege de lesión). La irreversibilidad de la lesión hipóxica se explica por el "fenómeno de ausencia de flujo", en el cual a los 3 a 5 min el revestimiento endotelial de los pequeños vasos presenta tumefacción, y aunque revierta la hipoxia ya no es posible un flujo. Las causas de oxigenación deteriorada pueden ser reducción de la PO_2 arterial (enfermedad pulmonar), de la hemoglobina disponible para el transporte de oxígeno (anemia) y del flujo sanguíneo cerebral (disminución del gasto cardíaco), así como bloqueo bioquímico en la utilización cerebral de oxígeno (intoxicación por cianuro).

Como consecuencia de la elevada demanda metabólica, algunas áreas del cerebro son más vulnerables que otras, con distribución de menor a mayor tendencia al daño en el siguiente orden: tronco encefálico, ganglios basales y cerebelo, corteza parietal y occipital, corteza frontal, con una relación inversa de reversibilidad de la lesión.

Las alteraciones microscópicas dependen del tiempo transcurrido entre el episodio hipóxico y la muerte, de manera que en el periodo inmediato se producen hemorragias petequiales diseminadas; a las 48 h ocurre edema cerebral asociado a hemorragia petequial; varios días o semanas después aparece necrosis de la sustancia gris cortical y del globus pallidus asociada a proliferación astrocitaria, lo que puede afectar al cerebelo y al tronco encefálico.

La isquemia anóxica determina el daño mediante activación de una serie de eventos bioquímicos que ocurren en un periodo de horas a días después del daño inicial. La

Durante la hipoxia, la sustancia gris es más vulnerable que la blanca de sufrir daño secundario, y la lesión inicia entre las zonas limítrofes de dos territorios sanguíneos.

cascada incluye liberación de glutamato, sobreestimulación de los receptores excitatorios de aminoácidos y aumento de los niveles intracelulares de calcio. Se observa aumento de la síntesis de óxido nítrico entre las seis y las 24 h posteriores al episodio anóxico sobre los ganglios basales y la corteza, lo que coincide con el máximo periodo de necrosis neuronal, lo mismo que con los cambios iónicos celulares, la depleción de energía, la degradación de los fosfolípidos de las membranas celulares, la alteración del metabolismo del ácido araquidónico y los prostanoídes, además de una excesiva producción de radicales libres.

Hipoglucemia

La glucosa es el único sustrato encefálico necesario para que las neuronas obtengan energía. De la energía cerebral requerida para transmitir los impulsos nerviosos, 90% depende de la oxidación de la glucosa. Cada minuto el encéfalo utiliza alrededor de 5.5 mg de glucosa por 100 g de tejido. En la hipoglucemia, definida en los adultos como una concentración sanguínea de glucosa por debajo de 40 mg/100 ml, aparecen signos y síntomas de encefalopatía. Las causas pueden ser una sobredosis de hipoglucemiantes en el tratamiento de la diabetes, tumor secretor de insulina (insulinoma), hepatopatía con reducción del glucógeno hepático o ingesta insuficiente de aporte calórico. Las manifestaciones clínicas, igual que en la hipoxia, dependen de la duración y gravedad de la hipoglucemia. Los síntomas menores son sudación, palidez, cefalea, palpitaciones, temblor y hambre (síntomas de hiperactividad simpática); los síntomas graves comprenden conducta anormal, confusión, inestabilidad y somnolencia. En ambas situaciones puede haber recuperación completa; los síntomas graves pueden ser hemiparesia, espasmos musculares, mioclonías y coma progresivo hasta llegar a la muerte; en estos casos la recuperación es incompleta, con secuelas como ataxia, parkinsonismo, demencia y hemiplejía.

La concentración sanguínea de glucosa en la cual falla el metabolismo cerebral varía; sin embargo, con valores de 30 mg/100 ml ocurre síndrome de confusión, y con cifras menores de 10 mg/100 ml se asocian a coma.

Encefalopatía hepática

Se denomina encefalopatía hipóxica retardada a la recuperación clínica completa seguida al cese de unas semanas de un cuadro progresivo de deterioro neurológico y la muerte. En la necropsia se observa desmielinización subcortical generalizada

La acumulación de amonio no metabolizado, que ocurre principalmente por disfunción hepática y circuitos portosistémicos, es la principal teoría en la etiopatogenia; sin embargo, en la actualidad se incluyen otras hipótesis, como la activación de receptores centrales de GABA y benzodiazepinas por ligandos de origen endógeno, disfunción de la actividad de la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa, disminución de la actividad de las enzimas del ciclo de la urea por falta de zinc, y el depósito de manganeso en la base de los ganglios, lo cual puede contribuir a la producción de encefalopatía. La presencia de falsos neurotransmisores aún no se ha sustentado con estudios controlados, y la administración de levodopa y bromocriptina no ha demostrado beneficios.

En muchos pacientes con falla hepática aguda, la encefalopatía se complica con edema cerebral en los estadios tardíos, en los cuales puede ser de utilidad el uso de manitol, lo mismo que la administración de acetilcisteína en infusión continua y de epoprostenol (prostaglandina I_2), que han demostrado mejoría del flujo sanguíneo y del índice metabólico cerebral de oxígeno en pacientes con encefalopatía grado IV.

La administración oral de *Enterococcus faecium*, una enterobacteria no productora de ureasa, reduce los niveles sanguíneos de amonio y es tan efectiva como la lactulosa, con la ventaja de que mantiene su efecto terapéutico por periodos libres de tratamiento y sin manifestar efectos adversos. La ornitina y el aspartato son importantes sustratos en la conversión metabólica de amonio a urea y glutamina, respectivamente, de manera que la aplicación de ornitina y aspartato enteral o parenteral reduce de manera significativa los niveles de amonio y produce efectos terapéuticos favorables sobre la encefalopatía hepática; en un estudio, una dosis oral de 9 g tres veces al día mostró efectividad similar a la lactulosa.

Los episodios repetidos de carácter leve o moderado pueden ocasionar ataxia cerebelosa crónica; los cuadros graves ocasionan mielopatía y neuropatía periférica mixta

También se ha demostrado eficacia mediante tratamiento con benzoato de sodio o fenilacetato; estos fármacos reaccionan con la glicina para formar hipurato y con la glutamina para formar fenacetilglutamina, respectivamente. Dos de las cinco enzimas que dan lugar al metabolismo de amonio a urea dependen del zinc, el cual de ordinario sufre depleción en pacientes con cirrosis hepática por pérdida urinaria. Recientemente se observó que con la administración oral de 600 mg de sulfato de zinc al día por tres meses, la velocidad de formación de urea proveniente de aminoácidos y amonio aumentó en pacientes con cirrosis y deficiencia de zinc.

En diversos estudios se han demostrado resultados controvertidos en cuanto a la utilización de antagonistas de receptores benzodiazepínicos, como el flumazenil.

Encefalopatía urémica

Es determinada por cambios acidobásicos y por la presencia de toxinas como productos de la degradación de proteínas y aminoácidos diferentes a la urea; aunque la función precisa de cada una de estas sustancias aún es incierta, las alteraciones existentes en los compartimientos intracelulares y extracelulares son causadas por un defecto en el transporte de iones a través de las membranas celulares. Los cambios de osmolaridad observados originan la entrada de Na^+ a las células y producen hiperhidratación de las mismas, alterando de igual manera la distribución de K^+ y Ca^{2+} . La sintomatología puede manifestarse como alteraciones del estado mental, con incapacidad para la concentración, irritabilidad, inversión del ciclo de vigilia y sueño, o mediante signos y síntomas de alteraciones de la función neurológica, con asterixis, mioclonías, ataxia, hiperreflexia, nistagmo, hemiparesias y oftalmoplejía; la uremia puede causar alteraciones anatómicas y fisiológicas inespecíficas en el sistema nervioso central.

Hipercapnia

Es consecuencia de una concentración arterial elevada de dióxido de carbono secundaria a un trastorno respiratorio, en la cual las manifestaciones clínicas son cefalea, confusión, desorientación, movimientos involuntarios, papiledema, reflejos deprimidos en extremidades, respuestas plantares extensoras y tendencia a la somnolencia. El diagnóstico se determina por medición de los gases arteriales, en los que se observa PCO_2 superior a 50 mmHg con PO_2 reducida.

Encefalopatía por fármacos y drogas

Las drogas, fármacos y otros productos tóxicos con frecuencia pueden afectar la funcionalidad del sistema nervioso, con cuadros clínicos muy variables que pueden ser reversibles la mayor parte de las veces. Aunque el cuadro neurológico puede ser impreciso, se observan ciertos síntomas producidos por determinados fármacos o productos tóxicos, y no por otros. Entre las manifestaciones clínicas se observan crisis convulsivas por sobredosis o abstinencia de fármacos, alteraciones del estado de conciencia, signos pupilares, reflejos de tronco encefálico o disfunción multisistémica.

Crisis convulsivas

Todos los trastornos metabólicos alteran la electrofisiología neuronal; sin embargo, la más frecuente es la producida en la epilepsia. Las descargas eléctricas continuas y generalizadas de la corteza pueden asociarse a coma. La aparición de coma en el estado posictal puede deberse al consumo de metabolitos energéticos, o bien a moléculas tóxicas. La recuperación ocurre cuando se restablece el equilibrio metabólico. El estado posictal origina un patrón electroencefalográfico similar al observado en la encefalopatía metabólica por otras causas.

En la encefalopatía hepática se observa pérdida neuronal por gliosis en la corteza cerebral, así como en los ganglios basales, el cerebelo y el tronco encefálico; la degeneración hepatocerebral se manifiesta clínicamente en forma variable; la demencia se asocia a disartria y ataxia; se pueden observar reflejos primitivos, temblor y signos piramidales

La problemática del abuso de drogas se relaciona con manifestaciones clínicas por alteraciones neurológicas primarias (directas) y secundarias (indirectas), por hipoxia, hipoglucemia y otras causas

Ninguna de las manifestaciones clínicas de las encefalopatías es específica para determinado trastorno, y la característica principal es la presencia de un tronco encefálico intacto; sin embargo, en casos graves puede ocurrir daño estructural

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En términos generales, el cuadro clínico de la encefalopatía metabólica comprende numerosas manifestaciones que ocurren independientemente de la causa subyacente, entre las que puede observarse alteración del estado mental con confusión, deterioro del nivel de conciencia, pupilas de tamaño normal con adecuada respuesta a la luz, movimientos oculares completos y conjugados, y extremidades con motilidad simétrica reducida relacionada con hipotonicidad. Puede haber asterixis, mioclonías y movimientos involuntarios hasta hemiparesia. Las funciones del tronco encefálico están intactas. Se debe considerar la posibilidad de patología múltiple en un mismo paciente.

DIAGNOSTICO

Es de primordial importancia realizar una historia clínica adecuada en la que se incluya la investigación de enfermedades previas, así como los tratamientos empleados, uso de fármacos y contacto con tóxicos, además de exploración neurológica completa en busca de lesión estructural sugerente. La valoración mediante estudios de laboratorio es de suma importancia; deberán determinarse electrolitos plasmáticos y efectuar análisis de funcionamiento hepático, urea, glucosa y gasometría arterial; se harán pruebas para detección de drogas y fármacos, así como electroencefalografía, punción lumbar y tomografía axial computada.

Análisis químicotóxicológico

Incluye determinación de electrolitos séricos, nitrógeno de la urea, glucosa, osmolaridad plasmática, pruebas de función hepática, gases arteriales, determinación de anión gap y de niveles de amonio. La detección de fármacos se efectúa por sospecha clínica, ya que las técnicas utilizadas, como la cromatografía de gases, la cromatografía de capa fina y las pruebas inmunológicas son sofisticadas, requieren tiempo y el costo es elevado. Es importante conocer las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos, como salicilatos y barbitúricos, para decidir la terapéutica.

Electroencefalograma

Se observa actividad de ondas lentas (theta o delta), lo que sugiere la presencia de alteración difusa, aunque pueden ocurrir descargas epileptiformes ocasionales. Tiene sensibilidad de 85% y especificidad de 60% en todos los casos; la encefalopatía hepática presenta una configuración específica de ondas lentas trifásicas. En la anoxia total aguda, después de 15 segundos con PaO_2 menor de 35 mmHg se observan ondas lentas en el electroencefalograma; cuando la PaO_2 disminuye por debajo de 20 mmHg después de 18 segundos aparece silencio electroencefalográfico.

Punción lumbar

Esta prueba es esencial para determinar la presencia de encefalitis y meningitis infecciosa, con sensibilidad de 90% para hemorragia subaracnoidea. Los estudios adicionales del líquido cefalorraquídeo pueden incluir glutamina (elevada en la encefalopatía hepática) y creatinfosfocinasa, presente en la encefalopatía anoxo-isquémica.

Tomografía axial computada

Se deberá realizar si las pruebas anteriores son normales o si se sospecha lesión estructural cerebral coexistente. No es útil para detectar daño metabólico o producido por tóxicos.

El electroencefalograma en la encefalopatía hepática muestra ondas trifásicas de 5 ciclos/mln en los estadios 1 a 3, en tanto que en el estadio 4 se observa actividad delta

TRATAMIENTO, PRONOSTICO Y SECUELAS

La finalidad del tratamiento reside en prevenir lesiones que puedan dejar secuelas en el sistema nervioso central. El tratamiento básico contiene en gran parte medidas de sostén hasta revertir la causa subyacente. En cuanto al pronóstico, fallecen 40% de los sujetos con encefalopatía anoxo-isquémica posterior a paro cardiorrespiratorio; 40 a 50% de los pacientes con encefalopatía metabólica general, y menos de 10% si el cuadro es secundario a sobredosis de fármacos.

Los factores adversos para el pronóstico consisten en edad avanzada, enfermedad previa, deterioro progresivo del estado de conciencia hasta el coma y la duración del mismo.

Las secuelas en trastornos rápidamente reversibles son mínimas o no existen; sin embargo, cuando ocurre demora para la restitución de la homeostasia en casos de encefalopatía anoxo-isquémica o hipoglucémica, éstas pueden ser muy importantes, como la presencia de focos epileptógenos, e incluso puede observarse estado vegetativo. Quizá en algunos casos no se justifique el empleo de medidas artificiales de mantenimiento vital por el alto costo y las nulas posibilidades de recuperación.

La finalidad del tratamiento reside en la prevención de lesiones que puedan dejar secuelas en el sistema nervioso central; el tratamiento básico contiene en gran parte medidas de sostén hasta revertir la causa subyacente.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Arieff AL, Ayus JC. Pathogenesis of hyponatremic encephalopathy: Current concepts. *Chest* 1993;103(2):607-10.
- Giacca GP. Asphyxial brain damage in the newborn: New insights into pathophysiology. *South Med J* 1993;86(6):676-82.
- González de Dios M, Moya M, Izura V. Variations in cerebral blood flow in various states of severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Rev Neurol* 1995;23(121):639-43.
- Jalan R, Hayes PC. Hepatic encephalopathy and ascitis. *Lancet* 1997;350:1309-15.
- Johnston MV. Hypoxic and ischemic disorders of infants and children. Lecture for 38th meeting of Japanese society of child neurology. Tokio, July 1996. *Brain* 1997;119(4):235-9.
- Martens P. Serum neuron specific enolase as a prognostic marker for irreversible brain damage in comatose cardiac arrest survivors. *Acad Emerg Med* 1996;3(2): 126-31.
- Perry JR, Warner E. Transient encephalopathy after paclitaxel. *Neurology* 1996;46(6): 1596-9.
- Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997;337:473.

159 ■ Enfermedad de Parkinson

*Víctor de la Garza
Ricardo Juárez Ocaña*

DEFINICIÓN

La descripción clásica de la enfermedad de Parkinson comprende la tríada de temblor, rigidez y bradicinesia. Es un padecimiento idiopático, aunque en ocasiones puede ser causado por un agente externo. Suele ser una enfermedad de la etapa adulta tardía. En los países desarrollados, la prevalencia es de 1 % en la población mayor de 50 años, de 2% en los mayores de 70 años y hasta de 10% en quienes sobrepasan los 85 años. Ocurre con igual frecuencia en varones que en mujeres. Tiene inicio y evolución muy lentos. Los estudios recientes han mostrado que 20 a 40% de los individuos llegan a padecer estados demenciales, en ocasiones tan profundos que pueden confundirse con enfermedad de Alzheimer. El impacto que llega a tener el padecimiento consiste en que la mortalidad es dos a cinco veces mayor, comparada con sujetos de la misma edad que no lo padecen.

La descripción clásica de la enfermedad de Parkinson comprende la tríada de temblor, rigidez y bradicinesia.

FISIOPATOLOGIA

No se conocen las causas de la enfermedad de Parkinson clásica. Sin embargo, hay algunos procesos clínicos originados por ciertos agentes agresores que causan un cuadro clínico similar al de Parkinson idiopático, como la encefalitis epidémica, la arteriosclerosis, los traumatismos craneoencefálicos y algunos fármacos; el más conocido es la L-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), usada para la elaboración ilegal de meperidina y que da lugar a un síndrome muy parecido a la enfermedad de Parkinson en pacientes relativamente más jóvenes en quienes ocurre la forma idiopática. A este grupo de padecimientos se les ha denominado parkinsonismo.

Pérdida de neuronas y gliosis reactiva en la sustancia nigra y el locus ceruleus son hallazgos histopatológicos característicos de la enfermedad de Parkinson, con inclusiones eosinofílicas intracitoplásmicas conocidas como cuerpos de Lewy

Los hallazgos histopatológicos característicos de la enfermedad de Parkinson son pérdida de neuronas y gliosis reactiva de la sustancia nigra y el locus ceruleus, con inclusiones eosinofílicas intracitoplásmicas conocidas como cuerpos de Lewy. Aunque alguna vez fueron considerados característicos de la enfermedad de Parkinson, en la actualidad se sabe que también pueden verse en otros trastornos neurodegenerativos. Aún se desconoce el mecanismo de formación de los cuerpos de Lewy, la importancia que tiene en cuanto a la patogenia del padecimiento y su función relacionada con el proceso neurodegenerativo. El patrón de pérdida neuronal es distinto en la enfermedad de Parkinson al de otros padecimientos que cursan con parkinsonismo.

Desde el punto de vista bioquímico, se ha demostrado disminución de la dopamina en la enfermedad de Parkinson, sobre todo en el núcleo caudado y el putamen. Como causas de la destrucción neuronal se han implicado alteraciones mitocondriales, trastornos oxidativos, acciones de excitotoxinas, soporte neurotrópico deficiente y mecanismos inmunológicos.

La enfermedad de Parkinson ocurre en todos los grupos étnicos, con incidencia un poco menor en poblaciones negras. Otros factores de riesgo de la enfermedad relacionados con mayor frecuencia son la exposición a sustancias tóxicas en países industrializados, aunque también el hecho de habitar en zonas rurales. Un factor protector es el tabaquismo, y algunos factores dietéticos, como el mayor consumo de vitamina E, también han tenido relación inversa con este padecimiento. Cada vez se sabe más acerca de la importancia que tienen los factores genéticos en la enfermedad, aunque todavía están en estudio los posibles genes implicados en su patogenia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El temblor es el dato clínico más evidente, sobre todo en las manos; ocurre en reposo y mejora o desaparece con movimientos intencionales o con relajación completa, como al dormir

El temblor es el dato clínico más evidente, sobre todo en las manos. Ocurre en reposo y mejora o incluso desaparece con movimientos intencionales o con relajación completa, por ejemplo cuando el enfermo duerme. El temblor inicia en las manos y se generaliza a piernas, tronco, labios, lengua y músculos del cuello. La frecuencia del temblor por lo general es de cuatro a cinco movimientos por segundo. La bradicinesia y la rigidez son los otros dos componentes de la tríada y explican tanto la lentitud de los movimientos como la postura y la marcha, en especial en posición simlesca, como si el enfermo buscara su punto de equilibrio. La facies es inexpressiva y suele acompañarse de sialorrea.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

No hay estudios de laboratorio y gabinete que ayuden a confirmar la enfermedad de Parkinson, y sólo se recurrirá a ellos para descartar algunas de las causas del parkinsonismo. Son útiles la tomografía axial computada de cráneo, la resonancia magnética nuclear y el electroencefalograma, en especial en las formas arterioscleróticas, las lesiones postraumáticas o las secuelas de encefalitis. Otros estudios que están empezando a utilizarse, aunque todavía en forma muy limitada, son la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computada por emisión simple de fotones. La distribución de los radiomarcadores en ambos suele ser muy específica, tanto en la enfermedad de Parkinson como en otras entidades patológicas que cursan con parkinsonismo.

Hay depresión hasta en 20% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, lo que suele complicar su evolución y tratamiento. Otro problema también frecuente es la demencia, que varía desde leve hasta incapacitante y por lo general no mejora con el tratamiento específico de la enfermedad. La demencia se ha relacionado con menor supervivencia.

Otra alteración mental que a veces acompaña a la enfermedad de Parkinson es la psicosis, que suele presentarse con alucinaciones visuales de tipo liliputiense; esto no es sino micropsias que por lo general son entretenidas para el enfermo. También suele ocurrir delirio paranoide, angustia y depresión grave. La muerte sobreviene por complicaciones originadas por la rigidez muscular y la demencia, y con mayor frecuencia se debe a infección de vías respiratorias, desnutrición, embolia pulmonar y otras alteraciones cardiopulmonares.

Suele ocurrir depresión hasta en 20% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, lo que suele complicar su evolución y tratamiento; otra alteración mental es la psicosis

CLASIFICACIÓN

La principal utilidad de la conocida clasificación de Hoehl y Yahr, que tiene un sustrato funcional, consiste en servir de guía para el inicio del tratamiento. Divide a la enfermedad de Parkinson en cinco etapas:

- I. Afección unilateral
- II. Afección bilateral sin alteraciones posturales
- III. Afección bilateral con desequilibrio postural leve sin repercusión en las actividades cotidianas
- IV. Afección bilateral, inestabilidad postural y limitación de las actividades cotidianas
- V. Afección bilateral, inestabilidad postural, postración en cama y movilización en silla de ruedas

TRATAMIENTO

En la actualidad se considera que el tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede dividirse en tres grupos: protector o preventivo, sintomático, y restaurador o regenerador. A continuación se presentan los aspectos más importantes de cada uno de ellos.

Tratamiento protector

Con la finalidad de disminuir la progresión de la enfermedad se han llevado a cabo varios intentos terapéuticos. El más importante ha sido la administración del inhibidor selectivo de la monoaminoxidasa beta, la selegilina. Sin embargo, no se han obtenido los resultados esperados con su uso. Están en experimentación varios tratamientos encaminados a los siguientes aspectos: *a)* detener la enfermedad, en especial a nivel de fosforilación oxidativa; *b)* detener el daño por los radicales libres de oxígeno; *c)* detener el exceso de depósito de hierro; *d)* mejorar los trastornos de la homeostasia del calcio, de las citocinas, de la excitotoxicidad, del óxido nítrico, de la apoptosis y de otros factores que influyen en su patogenia.

Tratamiento sintomático temprano

La levodopa sigue siendo el medicamento más eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Incluso sirve para el diagnóstico diferencial de la enfermedad, pues casi ningún otro padecimiento responde tan rápido a este medicamento como el parkinsonismo. Hasta hace poco había mucha controversia acerca de cuándo iniciarlo, ya que se decía que su utilidad sólo duraba cinco a siete años a partir del comienzo; que las complicaciones, sobre todo las relacionadas con las fluctuaciones motoras (los fenómenos de "encendido" y "apagado") eran más frecuentes y aparecían antes con la levodopa, y que terminaba por ser tóxica. Ahora se sabe que ninguna de estas afirmaciones es cierta

La levodopa sigue siendo el medicamento más eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; incluso sirve para el diagnóstico diferencial de la enfermedad

Otro grupo de medicamentos usados con buenos resultados son los agonistas dopaminérgicos del tipo de la bromocriptina, y los más recientes como pramipexol, ropinirola y cabergolina

y que de hecho la levodopa tiene cierto efecto neuroprotector e incluso incrementa la supervivencia, por lo que se debe usar, según las recomendaciones actuales, tan pronto como se diagnostique el padecimiento, y sobre todo cuando los síntomas del temblor y la rigidez empiecen a ser molestos (etapas II y III de Hoehl y Yahr). Se han utilizado otros fármacos, como los anticolinérgicos del tipo de amantadina y selegilina, aunque con beneficios moderados. Otro grupo de medicamentos usados con buenos resultados son los agonistas dopaminérgicos del tipo de la bromocriptina, y los más recientes como pramipexol, ropinirola y cabergolina, los cuales han mostrado eficacia en especial en pacientes con enfermedad de Parkinson no tratada.

Tratamiento sintomático tardío

La etapa tardía de la enfermedad de Parkinson tal vez sea la de manejo más difícil. Se caracteriza por la aparición de una serie de fenómenos fluctuantes en el área motora, los llamados fenómenos de "encendido" y "apagado", que no son otra cosa que estados de mejoría o empeoramiento de los síntomas durante el tratamiento, algunas veces en relación con la dosis o con la hora de administración de los medicamentos, y muchas otras de aparición impredecible. En estas etapas es necesario hacer modificaciones en las dosis de los medicamentos empleados, en la vía de administración, y a veces es imperativo incluso cambiar de fármacos o agregar otros, como la cisaprida, para mejorar el vaciamiento gástrico que suele ser más lento en etapas tardías de la enfermedad.

Otro aspecto necesario de atender característico de la fase tardía del padecimiento es la depresión, que en general se maneja igual que en cualquier otro paciente que no tenga la enfermedad de Parkinson

Otro aspecto importante y que es característico de la fase tardía del padecimiento es la depresión, la cual en general se maneja como en cualquier otro paciente que no tenga la enfermedad, aunque considerando las eventualidades que puedan ocurrir, sobre todo porque en general se trata de personas ancianas. En caso de que ocurran alucinaciones, además de descartar alguna otra alteración de tipo infeccioso o metabólico se suspenderán los agentes que se sabe puedan producirlas, como los anticolinérgicos, la amantadina o la selegilina. Si las alucinaciones son graves u ocurriera psicosis, se podrá recurrir a alguno de los neurolepticos atípicos, como clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona. Esta última suele agravar los síntomas del parkinsonismo. La demencia es de difícil manejo cuando concurre con la enfermedad de Parkinson y todavía no se dispone de los fármacos ideales.

Tratamiento restaurador

Pocos padecimientos de neurología, e incluso de otras áreas de la medicina interna, han sido sometidos a tantos estudios experimentales y terapéuticos como la enfermedad de Parkinson, en especial en los últimos 150 años, como el trasplante de médula suprarrenal autóloga o el trasplante alogénico de mesencéfalo fetal

Pocos padecimientos de neurología, e incluso de otras áreas de la medicina interna, han sido sometidos a tantos estudios experimentales y terapéuticos como la enfermedad de Parkinson, en especial en los 150 años últimos. Muchos de ellos, como el trasplante de médula suprarrenal autóloga, ya han dejado de utilizarse. Ahora se sigue experimentando con el trasplante alogénico de mesencéfalo fetal, que ha enfrentado muchos problemas bioéticos.

Se han intentado otras técnicas quirúrgicas con resultados prometedores, como la palidotomía selectiva o bilateral en casos muy avanzados o refractarios al tratamiento médico, o la estimulación eléctrica bilateral profunda del segmento interno del globo pálido o del núcleo subtalámico para lograr mejoría de la movilidad y el temblor. Otra técnica promisoría es el aporte intraventricular de factor neurotrópico dopaminérgico o el implante de células extrañas en cápsulas semipermeables poliméricas. Además, se espera que en lo futuro las técnicas quirúrgicas incluyan los tratamientos génicos. Todas estas técnicas tienen como objetivo restituir de alguna forma las células dañadas y las sustancias que producen.

Como se puede ver, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es complejo y sobre todo multidisciplinario, en especial en las fases tardías.

Con el incremento de la esperanza de vida de la población, el padecimiento se verá cada vez con mayor frecuencia. Por ello, el internista será un personaje clave para la atención del mismo y servirá como enlace de las distintas especialidades que participen en el manejo de estos enfermos.

LECTURAS RECOMENDADAS

Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. N Engl J Med 1998;(I)339:1044-53; 1998;(II)339:1130-43.
 Limousin P, Krack P, Pollar P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 1998;339:1105-11.
 Velasco F, Velasco M, Jiménez F, Velasco AL, Almanza J. Aspectos diagnósticos y de tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. Arch Neurocienc (Méx) 1998;3:148-152.

160 ■ Úlceras por decúbito

José Luis Akaki Blancas
 Ricardo Juárez Ocaña

INTRODUCCIÓN

Este padecimiento se caracteriza por presentarse en enfermos con secuelas físicas incapacitantes o en sujetos que permanecen postrados en cama por periodos prolongados, lo que incrementa la morbilidad y la estancia hospitalaria. Son lesiones cutáneas que, dependiendo de la gravedad, pueden afectar el tejido celular subcutáneo, el muscular y las prominencias óseas; por lo regular suceden en sitios con presión prolongada, como las articulaciones de cadera y tobillo; también son frecuentes en el occipucio, los pabellones auriculares, los codos y los talones.

FISIOPATOLOGIA

Las úlceras por decúbito se desarrollan por la presión ejercida en la piel y el tejido subcutáneo con el objeto sobre el cual se descansa (cuadro 160-1). La compresión prolongada en las áreas afectadas produce isquemia por obstrucción de los vasos sanguíneos, lo que origina necrosis de la piel y del tejido celular subcutáneo; la cicatrización de estas lesiones es muy prolongada debido a que de ordinario se infecta por microorganismos como *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Proteus* sp. Si la lesión es extensa puede causar pérdida continua de suero y depleción del volumen circulante, y en ocasiones pérdida de proteínas. En casos graves de úlceras grandes e infectadas con afección de aponeurosis, músculos y hueso no es raro que el enfermo presente un cuadro clínico de sepsis por bacilos gramnegativos.

CUADRO CLÍNICO

Inicialmente la lesión se caracteriza por eritema en la piel afectada, el cual suele desaparecer mediante digitopresión; con el tiempo esta zona se torna cianótica o negruzca y posteriormente aparecen ámpulas y desgarros de la piel con zonas de necrosis. Si el proceso es crónico y la úlcera se ha cerrado y abierto una y otra vez suele ocurrir

Cuadro 160-1. Factores de riesgo implicados en el desarrollo de úlceras por decúbito

Presión prolongada en salientes óseas	Desnutrición
Inmovilidad o hipomotilidad del enfermo	Humedad o sequedad excesiva de la piel
Pérdida de reflejos motores y sensitivos	Edema avanzado
Fuerzas por deslizamiento, fricción o traumatismo	Equipo de tracción, férulas de yeso, ropa de cama

induración secundaria, lo que impide la formación de tejido cicatrizal; con frecuencia se hallan áreas profundas de tejido infectado cubiertas por una costra negra que retarda la curación.

Cuando se examina a un enfermo con úlceras por decúbito es importante inspeccionar todos los sitios afectados ejerciendo presión sobre el área dañada, observando el tiempo que tarda en perfundir la zona alterada; a mayor tiempo, mayor daño isquémico con incremento de la temperatura local, sequedad, humedad o desgarro de la piel. No se debe olvidar palpar los pulsos periféricos para valorar el estado circulatorio, por lo común disminuido en pacientes diabéticos y con aterosclerosis.

TRATAMIENTO

Son muy importantes las medidas preventivas en pacientes con factores de riesgo; las más relevantes son los cuidados generales de enfermería

Son muy importantes las medidas de prevención en sujetos con factores de riesgo; entre éstas destacan los cuidados generales de enfermería, que incluyen básicamente tres medidas preventivas:

1. Mitigar o eliminar la presión
2. Estimular la circulación
3. Mantener la piel limpia

Esto se logra con higiene cutánea, ropa de cama seca y limpia, y cambios posturales frecuentes (al menos cada dos horas).

Para la prevención son de utilidad los colchones de agua, las almohadas de hule, los colchones de presión alterna y las almohadillas de espuma gruesa. Además, la protección especial con cojinetes (de agua o aire) para las regiones corporales de mayor incidencia de úlceras, como sacro, trocánter mayor y tuberosidades isquiáticas, especialmente en sujetos que permanecen sentados durante periodos prolongados; además, se deberán proteger también las rodillas, los maléolos, los talones y los codos.

Tratamiento farmacológico

Después del lavado con agua y jabón, en las lesiones recientes es recomendable aplicar antibióticos tópicos

Después de la curación con agua y jabón, es recomendable aplicar antibióticos tópicos y cubrir las lesiones recientes.

En las infecciones profundas se requiere el uso de antibióticos sistémicos y medidas quirúrgicas, como el desbridamiento

Las infecciones profundas requieren tratamiento con antibióticos sistémicos, como dicloxacilina, y desbridamiento de tejido necrótico y hueso desvitalizado. Habrá que realizar cultivos de la lesión, y en caso de ser positivos y que las lesiones no hayan mejorado se utilizarán los antibióticos que indique el antibiograma. Cuando las lesiones sean extensas se deberán aplicar injertos de piel.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Gruis ML, Innes B. Assessment: Essential to prevent pressure sores. *AJN* 1986;86:1762.
 Sugarman B. Infection and pressure sores. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66:177.
 Stewart P, Wharton GW. Brindging: An effective and practical method of preventive skin care for the immobilized person *South Med J* 1986;69:1469.

161 ■ Hipertensión intracraneal

Miguel A. Arreola Pereyra

DEFINICIÓN

La hipertensión intracraneal es consecuencia de un proceso expansivo dentro de un espacio cerrado y rígido, como la bóveda craneal; sin embargo, esta eventualidad es

retardada durante un periodo variable debido a un proceso de acomodación ocasionado por reducción de los espacios líquidos y por disminución del espacio ocupado por los vasos, principalmente los senos venosos.

Hay numerosas alteraciones patológicas que afectan al sistema nervioso y que provocan hipertensión intracraneal cuyas causas más frecuentes son anoxia global, meningoencefalitis, hiponatremia, traumatismo, tumores intracraneales, enfermedades vasculares isquémicas, abscesos cerebrales, hematomas extracerebrales e intracerebrales, empiema subdural, hemorragia subaracnoidea, hidrocefalia obstructiva y comunicante, entre otras. Las manifestaciones clínicas de este síndrome dependen del aumento de la presión intracraneal y de la capacidad de las estructuras para acomodarse ante el incremento de volumen. Si la causa es una masa que ocupa espacio, su localización y naturaleza pueden influir en su forma de presentación.

Entre las causas más frecuentes de hipertensión intracraneal se hallan anoxia global, meningoencefalitis, hiponatremia, traumatismo, tumores intracraneales, enfermedades vasculares isquémicas, abscesos cerebrales, hematomas extracerebrales e intracerebrales y otras más

PATOGENIA

La presión intracraneal por lo regular se sitúa entre los 2 y los 12 mmHg. Aunque una elevación hasta 40 mmHg no resulta peligrosa per se, puede causar lesión secundaria por disminución de la perfusión cerebral global debido a que supera la presión arterial cerebral (40 a 60 mmHg), o por desplazamiento de tejido cerebral.

La descompensación de la hipertensión intracraneal depende de la rapidez de expansión del proceso que la ocasiona y de la importancia de las reacciones concurrentes (edema), pero sobre todo de la situación estratégica de la neoformación en relación con las vías de paso del líquido cefalorraquídeo; esto es, bloqueo directo (lesiones del tercer ventrículo, del acueducto de Silvio, del cuarto ventrículo) o indirecto (consecuencia de enclavamiento) que ejerce una función determinante en la descompensación. Los graves efectos ocasionados por incremento de la presión intracraneal se deben a alteración de la presión de perfusión cerebral y herniación de sus estructuras (cuadro 161-1).

En condiciones normales, la autorregulación vascular cerebral mantiene el flujo cerebral constante en un amplio margen de presión arterial media. La isquemia focal (tronco cerebral) o la hipertensión sistémica grave pueden dañar la capacidad de autorregulación de la vasculatura cerebral, lo cual provoca que el flujo cerebral dependa más directamente de la presión arterial media. Si la hipertensión sistémica grave es secundaria a incremento de la presión intracraneal como efecto compensatorio se establecerá un círculo vicioso que ocasionará más daños en el sistema nervioso central. El flujo sanguíneo cerebral también se incrementa con PCO_2 elevada, la cual varía en forma inversa con el pH y la PO_2 menor de 60 mmHg. Los efectos sistémicos de la hipertensión intracraneal incluyen hipertensión arterial (respuesta compensatoria para mejorar la perfusión cerebral), bradicardia (reflejo en respuesta a la hipertensión) y edema pulmonar no cardiogénico relacionado con aumento de la presión transcapilar.

Además de los efectos sistémicos de la hipertensión intracraneal, los gradientes de presión locales que desplazan fluidos en la bóveda craneal comprimirán las estructuras hacia lugares menos rígidos, como el tentorio y el agujero magno, lo que produce hernias. Los síndromes de herniación muestran datos característicos y reconocibles clínicamente (cuadro 161-1).

Es de vital importancia descubrir rápidamente una herniación para establecer tratamiento inmediato y evitar la muerte.

Cuadro 161-1. Síndromes de herniación

Síndrome	Descripción
Hernia subtentorial	Infarto de la arteria cerebral anterior, en ocasiones asintomático
Hernia del uncus o del hipocampo	Parálisis del tercer par craneal y desplazamiento de la línea media contra el tentorio que puede causar hemiparesia ipsolateral
Hernia transtentorial	Movimientos anormales, deterioro rostrocaudal rápido y pérdida de la función del tallo cerebral
Hernia cerebeloamgdalina	En lesiones de la fosa posterior por compresión medular, pérdida de funciones del tallo cerebral, cuadriplejía temprana

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay una relación compleja entre el aumento de presión intracraneal y la aparición de los signos clínicos que acompañan a las lesiones que ocupan espacio a nivel supratentorial, como el coma, la midriasis y la anisocoria.

La presión intracraneal representa la acomodación del contenido intracraneal a la masa adicional. El aumento de esta presión no produce síntomas sino hasta que alcanza niveles que impiden la perfusión cerebral, cuando puede ocurrir isquemia global, similar a la causada por hipotensión aguda.

El coma y los demás signos son secundarios a desplazamientos de estructuras hícticas en la región del tentorio. Cuando éstos ocurren en la línea media se relacionan con alteraciones del grado de conciencia en las lesiones agudas que ocupan espacio. La parálisis del tercer par craneal es un dato preciso de herniación del uncus, y la del sexto par es inespecífica y secundaria a diversos procesos. Se debe evaluar el sistema motor, ya que puede ocurrir atonía o espasticidad, y cambios en la fuerza y los reflejos de estiramiento muscular; se pondrá especial atención a posturas espontáneas o secundarias a estímulos nociceptivos provocados por el examinador, lo que brinda información para determinar la localización y la intensidad de expansión de las masas en el cerebro. En ocasiones se observan alteraciones de los campos visuales con herniaciones del uncus cuando está comprimida la arteria cerebral posterior.

La cefalea es intermitente al inicio, en accesos e inconstante, con presentación caprichosa. Aparece en lesiones que crecen lentamente y que aumentan la presión intracraneal poco a poco. Cuando ocurre en forma paroxística y con síntomas neurovegetativos (vómito) indica aumento rápido de la presión intracraneal y un proceso agudo, por lo general grave. Cuando la presión aumenta aún más, ocasiona trastornos de conciencia que pueden desembocar en estado de coma, pasando por apatía, somnolencia y estupor.

En adultos, el principal signo es el edema papilar. Inicia con cambios sutiles, con dilataciones venosas leves que progresan a estasis papilar, distensión venosa, dilatación del disco papilar y en ocasiones a hemorragia. Al inicio no se acompaña de disminución grave de la agudeza visual; sin embargo, si la estasis es importante puede dar lugar a amaurosis.

El diagnóstico diferencial deberá analizarse en cada caso y dependerá principalmente de las características de la cefalea y el edema papilar, ya que estas dos alteraciones no son específicas de la hipertensión intracraneal y pueden encontrarse incluso en distintos tipos de encefalopatía y en la retinopatía hipertensiva.

Por último, se hace notar que en un reducido número de pacientes con hipertensión intracraneal no se observa papiledema, lo cual no descarta el diagnóstico. La ausencia de este dato, en presencia de los demás, tampoco descarta la hipertensión intracraneal ni excluye el riesgo de herniación.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La tomografía axial computada de cráneo es el estudio de elección, y los medios de contraste sirven para precisar el diagnóstico cuando se observan lesiones que ocupan espacio, y también para observar si hay adecuada perfusión vascular cerebral en los casos más graves. No se ha demostrado la utilidad de la resonancia magnética de urgencia en estos pacientes, ya que no aporta más información que la tomografía. El electroencefalograma es útil para el diagnóstico diferencial en pacientes que no pueden ser sometidos a tomografía de cráneo. El monitoreo con electroencefalografía es útil para determinar deterioro o mejoría en los pacientes, pero no sustituye a la medición de la presión intracraneal. Además, se ha observado que los potenciales visuales evocados guardan relación con el grado de hipertensión intracraneal, por lo que son útiles para determinar la evolución de la presión intracraneal.

TRATAMIENTO

En los casos agudos de hipertensión intracraneal, como en el traumatismo craneoencefálico, los pacientes pueden requerir reanimación cardiopulmonar inmediata, y una vez

El coma y otros signos son secundarios a desplazamiento de estructuras hícticas en la región del tentorio relacionadas con alteraciones del nivel de conciencia en las lesiones agudas que ocupan espacio

Al inicio hay cefalea intermitente, en accesos e inconstante, con presentación caprichosa; se observa en lesiones que crecen lentamente y aumentan la presión intracraneal; cuando ocurre en forma paroxística y con síntomas neurovegetativos indica aumento rápido de la presión intracraneal y un proceso agudo y generalmente grave

El edema papilar es el principal signo en adultos; inicia con cambios sutiles con dilataciones venosas leves que progresan a estasis papilar, distensión venosa, dilatación del disco papilar y en ocasiones a hemorragia

En los casos agudos de hipertensión intracraneal los pacientes pueden requerir reanimación cardiopulmonar inmediata, y luego de intubación se procede a estabilizar los signos vitales

intubado el enfermo se procede a estabilizar los signos vitales. Este tema corresponde a medicina de urgencia traumatológica, en la que se han logrado avances trascendentales en el número de pacientes recuperados del episodio agudo.

Las medidas generales para el paciente con hipertensión intracraneal son las siguientes: disminuir la PaCO₂ manteniendo niveles entre 25 y 30 mmHg; lograr deshidratación hiperosmolar con soluciones de manitol a 20%, y vigilancia de la presión intracraneal como guía para el tratamiento en los casos agudos graves; lograr una osmolaridad de 305 a 315 como ideal; mantener presión arterial sistólica por arriba de 100 mmHg con presión arterial media de 110 a 120 mmHg; limitar la administración de líquidos en lo posible. Se recomienda usar difenilhidantoína como profilaxis anticonvulsiva y administrar antiácidos para limitar las úlceras gástricas por estrés. Estas medidas contribuyen a evitar deterioro general del paciente. Otras alternativas consisten en la administración de corticosteroides, como dexametazona, y el establecimiento de coma barbitúrico para disminuir el consumo de oxígeno del tejido cerebral, las que deberán hacerse con sumo cuidado por su efecto deletéreo sobre la presión arterial y la depresión miocárdica. Lo anterior debe llevarse a cabo en unidades de cuidados intensivos.

El drenaje neuroquirúrgico a nivel ventricular o subaracnoideo es una maniobra de urgencia para pacientes con hemorragias agudas que ponen en peligro la vida en cuestión de horas o minutos.

PRONOSTICO

El pronóstico depende fundamentalmente de la causa que origina la hipertensión intracraneal.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Berkman RA, Merrill MJ. Expression of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor gene in central nervous system. *J Clin Invest* 1993;91(1): 153.
- Bleck P, Klawans HL. Increased intracranial pressure. Medical emergencies. *Med Clin North Am* 1994;23:1169-72.
- Dacey RG. Neurological complications after apparently minor head trauma. *J Neurol Surg* 1989;69(2): 1222.
- Montine TJ, Vandersteenhoven JJ. Prognostic significance of intracranial hypertension. *Neurosurg* 1994;34(4):674.

162 ■ Esclerosis múltiple

Ricardo Juárez Ocaña
Mario C. Hernández Yáñez

DEFINICIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica que afecta al sistema nervioso central, incluyendo la médula espinal; produce debilidad motora y disfunción sensitiva de evolución crónica e incapacitante; su etiología se desconoce y es el padecimiento neurológico que con mayor frecuencia causa incapacidad en el grupo de población entre los 20 y los 45 años de edad. Afecta las vías de la materia blanca cubiertas con mielina y puede ocasionar múltiples alteraciones neurológicas con presentación clínica altamente variable en su inicio, con progresión cambiante.

Las primeras descripciones que ilustran con claridad las lesiones de la esclerosis múltiple fueron las de Cruveilhier, en 1835. Charcot, en 1868, describió áreas de

esclerosis cerebral que mencionó como endurecimiento; Frommann identificó la gliosis reactiva como una característica principal en las placas de esclerosis múltiple.

EPIDEMIOLOGÍA

la esclerosis múltiple predomina en mujeres, tiene inicio raro antes de la pubertad y después de los 35 años; su prevalencia tiene variaciones geográficas, y ocurre sobre todo en regiones de clima templado

El inicio de los síntomas puede ser de gravedad espectacular o tan insidioso que resulta difícil precisar la fecha de inicio

Las tasas de prevalencia actual de esclerosis múltiple son de 1/1 000 estadounidenses, 2/1 000 habitantes del norte de Europa y 20 a 40/1 000 en familiares de primer grado de pacientes que sufren el padecimiento. Algunos estudios han demostrado que el riesgo de esclerosis múltiple en gemelos idénticos con enfermedad clínicamente definida es alrededor de 30% y representa una elevación de 300 veces sobre el de la población normal. La esclerosis múltiple afecta más a las mujeres que a los varones en una proporción de 2:1.

Muchos pacientes pueden tener afección por desmielinización del sistema nervioso central con demostración de la enfermedad o sin ella. Los sujetos mayores de 70 años de edad en quienes se realizó recientemente el diagnóstico de esclerosis múltiple por lo regular tienen lesiones subclínicas de desmielinización durante muchos años, o las han tenido. En un estudio realizado en la ciudad de México se comprobó que 95% de 44 pacientes con esclerosis múltiple tenían síntomas neuropsiquiátricos como depresión, agitación, ansiedad, desinhibición, irritabilidad, apatía, euforia y alucinaciones: estos síntomas ocurren en la exacerbación de la enfermedad y se correlacionan con anomalías observadas en estudios de resonancia magnética. Más de 80% de los enfermos con esclerosis múltiple cursan con síntomas de disfunción de vejiga, uretra e impotencia, y hasta 96% son afectados cuando la enfermedad tiene más de 10 años de evolución.

CAUSAS Y PATOGENIA

Los criterios para el diagnóstico consisten en tres puntos: dos ataques con evidencia paradójica o clínica de lesión y anomalía en el líquido cefalorraquídeo; un ataque más demostración clínica de dos lesiones separadas más bandas oligoclonales y elevación del índice de IgG en líquido cefalorraquídeo; un ataque, una lesión, evidencia paraclínica de otra lesión y bandas oligoclonales con elevación del índice de IgG

La teoría inmunopatológica propuesta para el desarrollo de la esclerosis múltiple afirma que existen células especializadas denominadas presentadoras de antígenos, las cuales presentan los antígenos al complejo de histocompatibilidad mayor y actúan en los receptores de células T sobre linfocitos proinflamatorios CD4/TH1. Los linfocitos CD28 y B7 son señales importantes correlacionadas para la presentación antigénica. Una vez activados por el antígeno presentador, la célula CD4/TH1, migra a la pared vascular y utilizan los receptores específicos, de igual forma como VLA4 y LFA1 interactúan con ligandos de adherencia VCAM-1 e ICAM-1. La selectina E es otro sitio receptor endotelial cerebrovascular. Una vez ligados a la pared vascular, los linfocitos y macrófagos pueden migrar dentro del sistema nervioso central e interactuar. Luego los macrófagos pueden mediar el daño histico mediante la elaboración de agentes electores tóxicos, como el factor de necrosis tumoral, el óxido nítrico y los radicales libres de oxígeno. Las células blanco dañadas incluyen oligocitos (células que producen y mantienen la mielina del sistema nervioso central), las capas de mielina, los procesos astrocíticos del nodo de Ranvier y los axones. Los linfocitos CD4/TH1 son células inmunomoduladoras que producen IL-4 e IL-10. Estas citocinas tal vez intervengan en la regulación del proceso inflamatorio de la respuesta inmunitaria de la esclerosis múltiple. En contraste, la IL-1, el factor de necrosis tumoral y el interferón gamma son citocinas proinflamatorias que tal vez promuevan la actividad de la enfermedad al aumentar o liberar el antígeno presentador, la inmunoadherencia y el daño histico.

PATOLOGÍA

Los oligodendrocitos del sistema nervioso central forman mielina en sus axones en forma de espiral compacta de membranas oligodendrogiales con oposición estrecha que circundan los axones. Esta banda de mielina permite la conducción saltatoria de impulsos nerviosos a través de los axones; esta característica permite que la transmisión ocurra a mayor velocidad, frecuencia y eficiencia que en las fibras no mielinizadas. No están claros los mecanismos celulares que conducen a la formación de la estructura de

múltiples láminas de mielina, esta formación ocurre en el primer año de vida aun cuando haya pruebas de que el feto inicia la mielinización después de la semana 16 de gestación.

La esclerosis múltiple es causada por un ataque autoinmunitario contra la mielina del sistema nervioso central, lo que provoca pérdida de la conducción saltatoria y de la velocidad de conducción de las vías axonales. La lesión se caracteriza por desmielinización perivenular con preservación de los axones, pero cuando las lesiones son en placas grandes ocurre pérdida del axón y existe menor potencial para reparar la mielina dañada. La alteración histopatológica característica de las placas de esclerosis múltiple incluye infiltrado linfocitario perivenular con macrófagos en la materia blanca, gliosis y cicatrización. Se cree que los linfocitos T tienen una función primordial en la formación de las placas de esclerosis múltiple.

En 60 a 90% de los pacientes ocurren placas de esclerosis múltiple en el sistema nervioso central y el área más afectada es la materia blanca periventricular. Cuando hay afección en la médula espinal, se observan sobre todo lesiones en el tracto reticuloespinal y la vía corticoespinal lateral (vía piramidal). También es posible demostrar lesiones en la médula espinal suprasacra hasta en 80% de los casos; el enfermo de ordinario presenta alteraciones urinarias, como relajación incompleta del esfínter o parálisis del esfínter vesical.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esclerosis múltiple por lo regular se manifiesta con muchos episodios de alteraciones neurológicas durante diferentes periodos. Al menos debe haber un mes de separación entre estos episodios, con afección en distintas regiones anatómicas del sistema nervioso central; es decir, eventos múltiples en tiempo y espacio. Clínicamente puede ser con recaídas y remisiones o ser progresiva. La esclerosis múltiple del tipo de recaídas y remisiones se caracteriza por episodios de disfunción neurológica seguidos por remisiones; cuando se observa recuperación parcial o completa del déficit neurológico suele haber exacerbación sin progresión mayor, o bien entre los ataques, y entonces desaparecen las manifestaciones de daño neurológico. Esta forma de presentación casi siempre se observa en 85 a 90% de los casos con diagnóstico reciente.

Los síntomas oculares se caracterizan por disfunción motora del globo ocular; los enfermos suelen tener la mirada fija, con movimientos de los ojos en sacudidas y nistagmo al mantener la mirada fija. La anomalía oculomotora más común en la esclerosis múltiple es la oftalmoplejía internuclear, que se origina por lesión del fascículo longitudinal medio en el tallo cerebral; esta lesión es un signo peculiar de la esclerosis múltiple. La oftalmoplejía internuclear se reconoce por alteraciones en la velocidad de aducción y nistagmo al realizar abducción del globo ocular.

Son comunes las alteraciones del equilibrio en pacientes con esclerosis múltiple y pueden deberse a pérdida somatosensorial, daño cerebeloso, alteraciones de la visión y patología vestibular; sin embargo, ocurre vértigo verdadero en menos de 20% de los pacientes.

Aunque la pérdida de la audición es rara, puede ocurrir en enfermos con esclerosis múltiple y por lo general se relaciona con afección de las vías convergentes de la audición.

Alrededor de 1 a 2% de los pacientes puede tener convulsiones tónicas, tonicoclónicas o parciales complejas que se acompañan de aura, por lo general manifestada como vértigo, alucinaciones visuales y disfunción motora. La debilidad, la espasticidad y la pérdida sensorial son los factores que contribuyen a las limitaciones que sufre el enfermo para deambular, y se relacionan con interrupción en las vías inhibitorias descendentes que regulan la salida de la vía motora a través de la unión en las neuronas motoras inferiores. Los pacientes tienen temblores involuntarios en las extremidades inferiores así como del tronco y la cabeza, que muchas veces ocurren al realizar cualquier movimiento voluntario.

Puede haber síntomas neurológicos transitorios, como el signo de Lhermitte, que es una sensación de descarga eléctrica ligera en los brazos, la espalda y las piernas cuando el sujeto flexiona el cuello; el fenómeno de Uhthoff consiste en aumento de los síntomas cuando el ambiente es caliente, y en algunos casos de neuralgia del trigémino.

Los signos y síntomas neurológicos permiten localizar clínicamente el origen anatómico de las placas de esclerosis; la pérdida de visión indica esclerosis del nervio óptico; la diplopía, la oftalmoplejía internuclear o el nistagmo significan placas de esclerosis en los nervios craneales III, IV y VI. La pérdida de equilibrio y el vértigo indican esclerosis del núcleo vestibular y del VIII nervio craneal. Las crisis convulsivas indican placas de esclerosis en la corteza cerebral; la debilidad y la espasticidad se correlacionan con esclerosis del tracto corticoespinal y la presencia de pérdida sensitiva, parestias, debilidad y espasticidad con esclerosis de la médula espinal; los temblores en las extremidades superiores y el nistagmo pendular implican lesiones en el cerebelo; demencia, deterioro intelectual, déficit de atención y de la expresión verbal son manifestaciones de esclerosis en el lóbulo frontal; los signos de Lhermitte y Uhthoff indican esclerosis en la médula espinal y neuralgia del trigémino por esclerosis en el núcleo del nervio trigémino.

Hay síntomas urológicos en sólo 2 a 2.5% de los pacientes; en éstos, el tracto urinario bajo se encuentra afectado con una incidencia de 52 a 97%; la urgencia urinaria es el síntoma más frecuente en 31 a 85 % de los casos, la incontinencia urinaria en 37 a 72%, los síntomas obstructivos con retención urinaria en 2 a 52%. Es importante recordar que la presencia o ausencia de síntomas urinarios no es un indicador confiable para determinar el grado de afección vesical. Hasta 47% de los pacientes con vaciamiento adecuado de la vejiga tienen sensación de vaciamiento incompleto; por lo contrario, hay enfermos que tienen sensación de vaciamiento completo pero mantienen un volumen residual en la vejiga después de la micción mayor de 100 ml.

Los síntomas clínicos como diplopía, oscilopsia y vértigo significan afección pontina y el clínico debe estar alerta para detectar alteraciones concomitantes del esfínter vesical y alteraciones gastrointestinales, como estreñimiento, diarrea o incontinencia fecal. El estreñimiento es el síntoma más frecuente y en ocasiones se agrava por el tratamiento con analgésicos, diuréticos, antidepresivos, anticolinérgicos y antiácidos; hay otros factores, que incluyen debilidad de la musculatura abdominal, espasticidad de los músculos pélvicos, disminución de la ingesta de líquidos y de la actividad física, lo cual contribuye a mayor tiempo de tránsito gastrointestinal.

La esclerosis múltiple afecta a pacientes en edad productiva y sexualmente activa. Hay síntomas de disfunción sexual en 91% de los varones y 72% de las mujeres; en algunos casos el problema es muy grave y la actividad sexual cesa o es insatisfactoria en 64 y 39% de los individuos, respectivamente. Es común que además del daño ocasionado por la esclerosis múltiple se encuentren problemas sobrepuestos de origen psicológico, como estrés psicosocial, así como problemas de integración en la pareja. Los síntomas de disfunción sexual atribuidos a la esclerosis múltiple son limitaciones para la erección del pene, disminución en la sensibilidad, fatiga y disminución de la libido. En general, el inicio de la disfunción eréctil se observa cuatro a nueve años después de que haya empezado la enfermedad. Las mujeres por lo general siguen teniendo vida sexual activa, aunque casi 70% de los casos cursan con problemas graves, como fatiga, disminución de la sensibilidad, ausencia de orgasmo e infecciones urinarias frecuentes.

DIAGNOSTICO

Resonancia magnética

Para el diagnóstico son de utilidad los signos clínicos de afección simétrica, sistema periférico intacto y datos inflamatorios del líquido cefalorraquídeo, como pleocitosis leve no mayor de 20 células, así como bandas oligoclonales

Según los criterios diagnósticos de Paty de resonancia magnética, la esclerosis múltiple es sugerida cuando se observan al menos cuatro lesiones hiperintensas o tres lesiones con al menos una de localización periventricular; todas las lesiones deben medir 3 mm o más

Según los criterios diagnósticos de Fazekas de resonancia magnética, la esclerosis múltiple es sugerida por una lesión mayor de 6 mm; lesiones contiguas a los ventrículos laterales; lesiones localizadas en la fosa posterior

La resonancia magnética es el estudio auxiliar de mayor utilidad para el diagnóstico de esclerosis múltiple, es diagnóstica en 70 a 95% de los casos con esclerosis múltiple clínicamente definida y en 65 a 85 % con esclerosis múltiple probable. Mediante hiperintensidad de protón T2 o imágenes hipointensas de preponderancia T1 se pueden apreciar imágenes que representan placas de desmielinización. Con gadolinio se observan mejor las lesiones recientes debidas a defectos locales de la barrera hematoencefálica.

La resonancia magnética es más sensible que la tomografía computada y es más confiable para detectar placas de sustancia blanca, con la ventaja de que la resonancia magnética es de mayor utilidad para observar la fosa posterior debido a que no hay artefactos de origen óseo, como en la tomografía computada.

Las lesiones detectadas con resonancia magnética se correlacionan muy bien con los estudios de anatomía patológica; aunque es posible que las imágenes observadas en la resonancia magnética se vean mayores, estas lesiones en el estudio histopatológico representan áreas muy pequeñas de desmielinización. Quizás esta diferencia se deba a la existencia de edema cerebral, que da lugar a señales aumentadas similares a la desmielinización y la gliosis.

La presencia de lesiones hiperintensas en un paciente con signos y síntomas neurológicos no es equivalente a un diagnóstico de esclerosis múltiple, ni tampoco excluye el diagnóstico; siempre se deberán conjuntar las evidencias de la historia clínica y los estudios de laboratorio con la evolución clínica. Se realizará diagnóstico diferencial de las imágenes de resonancia magnética con situaciones normales, como en ancianos, y con padecimientos como la enfermedad de Behçet, el signo de Sjögren, el SIDA, el lupus eritematoso generalizado, la enfermedad de Lyme y la poliarteritis nodosa.

Líquido cefalorraquídeo

El estudio del líquido cefalorraquídeo no es específico para el diagnóstico de esclerosis múltiple. Las alteraciones observadas son similares a las encontradas en otros padecimientos inflamatorios o infecciosos del sistema nervioso central. Puede demostrarse aumento moderado de la cuenta de monocitos e importante incremento de las proteínas (100 mg/100 ml o más). El índice de IgG muchas veces se encuentra elevado y hasta en 90% de los enfermos se detectan bandas oligoclonales mediante electroforesis en gel. Los niveles de glucosa de ordinario son normales.

Potenciales evocados

Son de utilidad cuando las evidencias neurológicas son insuficientes para realizar el diagnóstico de esclerosis múltiple. Los potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensoriales pueden estar alterados; la desmielinización de las vías centrales y periféricas prolonga la latencia de la respuesta, lo que confirma la presencia de esclerosis múltiple.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento curativo para este padecimiento; para el tratamiento de las exacerbaciones tradicionalmente se han utilizado esteroides, que tienen diversas acciones, como vasodilatación de los capilares cerebrales, disminución del edema cerebral de origen vasogénico y quimiotaxis de leucocitos hacia el parénquima del tejido nervioso. No obstante, no se ha demostrado que su uso modifique el curso de la enfermedad, y al parecer la mejoría de los síntomas radica en que disminuye el edema cerebral. De igual forma se han utilizado múltiples esquemas de inmunosupresión con azatioprina, radiación corporal total, ciclofosfamida y ciclosporina; el uso de estas sustancias no ha demostrado mayores beneficios en la evolución de la enfermedad. Recientemente se ha aprobado el uso de interferón beta-1 A e interferón beta-1 B; la administración intramuscular de alguno de ellos una vez a la semana ha demostrado que se reduce el número de exacerbaciones, y en 30% de los casos disminuye la progresión de la enfermedad. Los mecanismos de acción del interferón beta en el tratamiento se atribuyen a inhibición de la autorreactividad de las células T; inhibición de la expresión del complejo de histocompatibilidad mayor de clase II, que reduce la presentación de antígenos dentro del sistema nervioso central; inhibición de metaloproteinasas o alteración de la expresión de moléculas de adherencia asociadas a la célula, que reducen la migración celular en el sistema nervioso central, inducen citocinas inmunosupresoras e inhiben las citocinas proinflamatorias, lo que conduce a resolución del proceso inflamatorio. El metotrexato también ha mostrado propiedades antiinflamatorias, incluso disminución de la liberación de citocinas y modesta mejoría funcional de las extremidades, sobre todo en el paciente con esclerosis múltiple progresiva.

La esclerosis múltiple es un padecimiento sistémico con repercusión en múltiples órganos, por lo que el tratamiento de los síntomas es independiente del manejo de la afección neurológica. Para el tratamiento de la debilidad muscular se deben llevar a cabo técnicas de rehabilitación física, con lo cual se observa mejoría, incluso en la progresión de la enfermedad; si la espasticidad es muy importante, el diazepam puede ser de utilidad; para pacientes en quienes la fatiga es el síntoma predominante conviene utilizar un antidepresivo, como la fluoxetina.

El copolímero 1, recientemente aprobado para tratamiento de la esclerosis múltiple, es un aminoácido parecido en su composición a la mielina; es confundido por el sistema inmunitario con el órgano blanco de mielina; se ha utilizado en la prevención de las recaídas; es de administración subcutánea cada 24 h y en ocasiones produce eritema en el sitio de la inyección y disnea.

Mediante el tratamiento con las diferentes preparaciones de interferón es posible observar síntomas transitorios parecidos a la influenza; en ocasiones, el aumento de los síntomas de esclerosis múltiple después de las primeras 24 a 48 h disminuye luego de seis a 12 semanas; con el uso de interferón beta-1 B se puede observar neutralización de anticuerpos en 38% de los casos después de dos años de tratamiento.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Díaz-Olavarrieta C, Cummlngs JL, Velázquez J, Gracia de la Cadena C. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11(1):51-7.
- Hurley RA, Taber KH, Zhang J, Hayman LA. Neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11 (1):5-7.

Litwiler S, Frohman E, Zimmern P. Múltiple sclerosis and the urologist. *Amer Urol Assoc* 1999;16; 3):743-57.

Rudick RA. Disease-modifying for relapsing-remitting multiple sclerosis and future directions for multiple sclerosis therapeutics. *Neurotherapeutics* 1999;56(9): 1097-84.

Simonian NA, McAllister A, Lull J. "Summary measure" statistic for assessing the outcome of treatment trials in relapsing-remitting multiple sclerosis (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(41):553-554.

163 ■ Esclerosis lateral amiotrófica

*Asisclo \. Villagómez Ortiz
jesús R. García Flores*

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica es el prototipo de enfermedades que afectan selectivamente las neuronas motoras del sistema nervioso central, las cuales tienen características comunes: 1) la afección de neuronas motoras; 2) son de curso crónico; 3) suelen ser incapacitantes, y 4) finalmente causan la muerte.

La esclerosis lateral amiotrófica es la forma más frecuente de enfermedad crónica progresiva de la neurona motora. Como característica, es un padecimiento de finales de la edad adulta; la mayoría de los pacientes son mayores de 40 años y rara vez se desarrolla antes de los 20 años de edad. Los varones resultan afectados con mayor frecuencia que las mujeres.

Existen enfermedades de la neurona motora en edades pediátricas; sin embargo, hay clara evidencia de que se trata de un padecimiento hereditario, y esto marca un distintivo importante de lo que ocurre en la edad adulta, donde la herencia tiene una función muy controvertida en la mayor parte de los enfermos.

Debido a la afección de las neuronas motoras del sistema nervioso central, como del asta anterior de la médula como de los núcleos motores del tallo (excepto los oculomotores) y de la corteza cerebral, esta enfermedad representa otro buen ejemplo de enfermedad de un sistema neuronal que en la mayor parte de las situaciones ocurre en forma esporádica. La transmisión autosómica dominante familiar se observa en 10% de los casos y difiere en algunos aspectos clínicos e histológicos.

FISIOPATOLOGIA

La enfermedad se caracteriza por pérdida progresiva de neuronas motoras, tanto en la corteza cerebral como en las astas anteriores de la médula espinal junto con sus homólogos en algunos núcleos motores del tallo cerebral. Por tanto, en esta entidad se afectan típicamente tanto la neurona superior como la inferior. Hay ciertas variantes en las que se pueden incluir de manera predominante algunos subgrupos de neuronas motoras, especialmente al principio de la enfermedad, y la pérdida de neuronas motoras es el dato patológico más sobresaliente. Las células afectadas sufren "encogimiento". Con frecuencia hay acumulación de líquido pigmentado que suele verse normalmente en la edad avanzada y posteriormente desaparece. A menudo se nota aumento de tamaño de la porción proximal de los axones de las neuronas motoras; ultraestructuralmente se aprecian acúmulos de neurofilamentos, además de proliferación astrogliar, cambios comunes en los procesos degenerativos en el sistema nervioso central.

El tejido de apoyo, el intersticio y el sistema de macrófagos permanecen casi intactos, sin datos de inflamación. La muerte de las neuronas motoras del tallo cerebral y de

[La enfermedad SL¹ inicia después de los 40 años de edad y es rara antes de los 20; la manifestación inicial suele ser debilidad muscular asimétrica con atrofia y fasciculaciones

La enfermedad se caracteriza por pérdida progresiva de neuronas motoras, tanto en la corteza cerebral como en las astas anteriores de la médula espinal

la médula espinal ocasiona deservación (neuronopatía) con la consecuente atrofia intensa de las correspondientes fibras musculares.

Las demostraciones histoquímica y electrofisiológica indican que en las fases iniciales de la enfermedad el músculo deservado puede ser reinervado por motoneuronas aún indemnes, cuyos axones están cercanos al músculo deservado, aunque la reinervación en esta enfermedad suele ser insuficiente. A medida que avanza el proceso disminuye el volumen muscular con actividad muscular espontánea y atrofia de las fibras que se reconocen con facilidad en la biopsia; esta atrofia muscular se designa con el nombre de amiotrofia.

La pérdida de neuronas motoras en la corteza da como resultado la desaparición de los axones largos y sus vainas de mielina que forman los tractos corticoespinales. La pérdida de fibras del tracto corticoespinal de la sustancia blanca medular, además de la gliosis fibrilar, da firmeza particular (esclerosis) a los tejidos implicados. El hecho de que la pérdida de fibras nerviosas sea más extensa en las porciones distales del haz corticoespinal de la médula espinal y no de su porción proximal sugiere que las neuronas afectadas sufren primero desintegración de sus terminales axónicas y el proceso patológico avanza en forma caudorrostral hasta que finalmente muere el soma neuronal, fenómeno conocido como muerte retrógrada. La enfermedad afecta claramente a las neuronas piramidales (células de Betz) de la corteza motora en la circunvolución precentral, pero en algunos casos lo extenso de la degeneración en las vías de proyección proporciona pruebas de que también son afectadas muchas otras neuronas implicadas en el movimiento voluntario, tanto en otras áreas de la corteza como de los núcleos subcorticales.

La citotoxicidad es el fenómeno más estudiado y que ha concentrado gran cantidad de recursos por su potencial terapéutico. Se ha descubierto que en los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica existe incremento de glutamato (neurotransmisor excitador) en líquido cefalorraquídeo, y esto es resultado de la deficiencia de algunos de los transportadores de glutamato. El que más se ha estudiado es el GLT-1, que es un transportador astroglial específico de glutamato cuya función consiste en llevar este neurotransmisor a la porción presináptica una vez realizada su acción en los receptores de la membrana postsináptica (NMDA y no-NMDA). Al haber reducción de GLT-1 se perpetúa la acción excitadora del glutamato, y por otro lado aumenta la actividad tóxica del calcio intracelular.

Otro dato que ha llamado poderosamente la atención de los investigadores es la existencia de una mutación en un gen del cromosoma 21 en 20% de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica familiar con herencia autosómica dominante. En estos enfermos se ha demostrado reducción de la actividad de la dismutasa-1 de superóxido en los eritrocitos. Esta alteración se ha asociado a muerte celular por el mecanismo de apoptosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El primer signo de la enfermedad consiste en debilidad de desarrollo insidioso que por lo general se hace evidente primero en uno de los miembros. Puede haber fatiga y calambres en los músculos afectados, y la debilidad se acompaña de desgaste visible y atrofia de éstos, los cuales, desde etapas tempranas de la enfermedad, muestran fasciculaciones características que son signos muy sobresalientes de esta entidad.

La enfermedad puede comenzar en cualquier grupo muscular, pero a medida que pasa el tiempo son afectados más músculos, hasta que finalmente el trastorno los afecta a todos, incluyendo los músculos de la masticación, la deglución, y de los movimientos de la cara y de la lengua; la participación temprana de los músculos de la respiración puede conducir a la muerte antes que la enfermedad esté muy avanzada en otros grupos musculares; de otra manera, el trastorno por lo general termina con complicaciones pulmonares secundarias a la gran debilidad de los músculos de la respiración.

También es importante subrayar que además de los signos de motoneurona inferior se encuentran signos de liberación piramidal secundarios a degeneración del tracto corticoespinal. Es una enfermedad que característicamente se manifiesta por signos de motoneurona superior e inferior sin alteraciones sensitivas ni autonómicas, y la pérdida

La enfermedad puede comenzar en cualquier grupo muscular, pero a medida que pasa el tiempo resultan afectados más músculos, hasta que finalmente el trastorno afecta todos los grupos musculares

La evolución es inexorablemente progresiva y conduce a la muerte; rara vez, lo que parece ser una esclerosis lateral amiotrófica se estabiliza

Debido a que el proceso subyacente resulta incurable, es indispensable excluir las causas posiblemente remediabiles de disfunción de la neurona motora, sobre todo en casos atípicos

de las neuronas motoras de los núcleos del tallo cerebral da como resultado disartria, disfagia, atrofia y fasciculaciones en la lengua. La pérdida de las fibras corticobulbares se manifiesta como exageración de las expresiones motoras de la emoción, que conducen a llanto y risa involuntarios o extrañas mezclas de ambos. La motilidad ocular queda indemne, aun en caso de una gran perturbación de otras funciones motoras del tallo cerebral. Durante toda la evolución de la enfermedad, tanto la conciencia como las habilidades intelectuales permanecen intactas. La demencia casi nunca constituye un componente de esta enfermedad, y si ocurre, se debe investigar otra enfermedad.

La evolución es inexorablemente progresiva y lleva a la muerte, pero la duración total de la enfermedad es variable. En estudios recientes, cerca de 50% de los pacientes ha muerto en término de tres a cinco años a partir del comienzo de la enfermedad; algunos pueden vivir considerablemente más tiempo, y en algunos casos la esclerosis lateral amiotrófica puede estabilizarse.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debido a que el proceso subyacente resulta incurable, es indispensable excluir las causas posiblemente remediabiles de disfunción de la neurona motora, sobre todo en casos atípicos.

La compresión de la médula espinal o de la unión cervicomedular por tumores en la región cervical o en el agujero occipital, o a causa de espondilosis cervical con osteófitos que se proyectan dentro del conducto vertebral, puede ocasionar debilidad, desgaste muscular y fasciculaciones en los miembros superiores, así como espasticidad en las piernas, lo cual semeja estrechamente la esclerosis lateral amiotrófica. La ausencia de afección de pares craneales puede ser de utilidad para la diferenciación, aunque algunas lesiones compresivas del agujero occipital pueden dañar al XII par craneal, con la resultante afección de la lengua. La ausencia de dolor o de alteraciones sensoriales, el funcionamiento normal del intestino y la vejiga, los estudios radiográficos normales de la columna y la falta de cambios en la composición o la dinámica del líquido cefalorraquídeo son puntos a favor de la esclerosis lateral amiotrófica, y están en contra de compresión de la médula espinal. Cuando haya duda, deberán practicarse tomografía axial computada y mielografía de contraste a fin de visualizar la médula raquídea cervical. La siringobulbia puede simular esta enfermedad, por lo que en estos casos es necesaria la resonancia magnética nuclear.

Otros padecimientos tratables que en ocasiones pueden simular esta enfermedad son la intoxicación por plomo y la tirotoxicosis. Cuando el antecedente familiar es positivo, deben incluirse padecimientos enzimáticos hereditarios, como deficiencia de hexosaminidasa A o glucosidasa alfa. Estos pueden identificarse con facilidad mediante pruebas adecuadas de laboratorio. Las fasciculaciones benignas en ocasiones son una fuente de preocupación debido a que simulan las sacudidas fasciculares que acompañan a la degeneración de la neurona motora. La ausencia de debilidad o atrofia y de fenómenos de desnervación en el examen electrofisiológico, excluyen a ésta y a otras enfermedades neurológicas graves. Ahora se reconoce que la poliomielitis es resultado de deterioro progresivo retardado de neuronas motoras que se representan clínicamente como debilidad progresiva, atrofia y fasciculaciones. Se desconoce su causa, pero se considera que refleja una lesión subletal previa en neuronas motoras por el poliovirus, según algunas de las múltiples teorías de las causas de esta enfermedad. Al respecto, hay quienes consideran el síndrome pospolio como una entidad diferente.

TRATAMIENTO

En 1996 la Food and Drug Administration, de Estados Unidos, aprobó el primer medicamento destinado al manejo de esta enfermedad, el Riluzole; este fármaco inhibe la liberación presináptica de glutamato y reduce el efecto excitotóxico de este neurotransmisor.

El Riluzole ha sido motivo de múltiples estudios clínicos; su efecto sobre el tiempo de supervivencia de los enfermos con esclerosis lateral amiotrófica es modesto, pero estadísticamente significativo, por lo cual fue aprobado su uso.

Otros intentos terapéuticos, aún en etapa experimental, son algunos agentes anti-oxidantes, como la vitamina E y otros antiglutamatérgicos, como la gabapentina.

Pese a lo antes comentado, puede concluirse que hasta el momento no hay un tratamiento que influya de manera incuestionable sobre el proceso patológico subyacente en ninguna de las formas de enfermedad de la neurona motora. Las técnicas actuales de rehabilitación, incluyendo auxiliares mecánicos de varios tipos, pueden ayudar mucho a los pacientes para vencer los efectos de sus incapacidades, ya que con frecuencia requieren apoyo respiratorio para sobrevivir durante más tiempo.

No se dispone de tratamiento que modifique la evolución, y observaciones recientes sugieren que la hormona liberadora de tirotrópina mejora transitoriamente las funciones motoras de algunos enfermos, aunque se desconoce su acción a largo plazo

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis: ALS/Riluzole study group. *N Engl J Med* 1994;330:585.
- Deng H-X, Hentati A, Tainer JA, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu, Zn superoxide dismutase. *Science* 1993;261:1047.
- Figlewicz DA, Krizus A, Martolini MG. Variance of the heavy neurofilaments subunit associated with development of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 1994;3:1757.
- Martin JB. Molecular genetics in neurology. *Ann Neurol* 1993;34:757.
- Pringle CE, Hudson AJ, Muñoz DG, et al. Primary lateral sclerosis: Clinical features, neuropathology, and diagnostic criteria. *Brain* 1992;115:495.

164 ■ Miastenia gravis

Asisclo). Villagómez Ortiz

DEFINICIÓN

La miastenia gravis es un padecimiento de la unión neuromuscular caracterizado por debilidad y fatiga de los músculos voluntarios. Las primeras descripciones de la enfermedad datan de 1672; sin embargo, fue Jolly el primero en acuñar el término *miastenia gravis*, en tanto que el componente inmunitario de la enfermedad se señaló a partir del decenio de 1960.

La miastenia gravis es un padecimiento de la unión neuromuscular caracterizado por debilidad y fatiga de los músculos voluntarios

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En México no se dispone de estadísticas propias; sin embargo, en Estados Unidos y otros países la enfermedad tiene prevalencia de cinco casos por cada 100 000 habitantes. Puede aparecer a cualquier edad, aunque tiene dos picos de incidencia: entre los 20 y los 40 años de edad, donde predomina el sexo femenino sobre el masculino, y el segundo después de los 60 años, donde se iguala la proporción varón:mujer. Entre 8 y 18% de los hijos de madres miasténicas puede presentar miastenia neonatal (la cual es transitoria), en tanto que la miastenia congénita es un síndrome sumamente raro cuya etiopatogenia es diferente; ésta ocurre en la infancia en las primeras etapas de la vida (recién nacido o lactante).

FISIOPATOLOGIA

El defecto fisiopatológico de la miastenia se localiza en la unión neuromuscular. Se ha identificado un anticuerpo contra el receptor de acetilcolina que disminuye el número y

La alteración fisiopatológica se localiza en la unión neuromuscular; se ha identificado un anticuerpo contra el receptor de acetilcolina que disminuye el número y la biodisponibilidad de los receptores de acetilcolina por diversos mecanismos

Lo frecuente de la enfermedad es su ocurrencia en mujeres jóvenes y por lo regular de manera insidiosa, con debilidad fluctuante durante el día y predominio vespertino, principalmente de músculos inervados por el tallo cerebral (ptosis palpebral, diplopía, voz nasal, debilidad para masticar)

la biodisponibilidad de los receptores de acetilcolina por diversos mecanismos, como bloqueo directo en sitios activos, aumento de la degradación de los receptores y disminución de la síntesis. También se ha señalado la participación de inmunidad celular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación clínica que representa el dato cardinal de este padecimiento es la debilidad; sin embargo, esta última puede equivaler a una gran cantidad de padecimientos, por lo que puede semejar enfermedad mitocondrial de astas anteriores de la médula, polimiositis, así como otras miopatías y parálisis de pares craneales asociada a enfermedades del tallo cerebral. No obstante, lo frecuente es que ocurra en mujeres jóvenes y en forma insidiosa, con debilidad fluctuante durante el día, predominio vespertino principalmente de músculos inervados por el tallo cerebral (ptosis palpebral, diplopía, voz nasal, debilidad para masticar y disfagia), lo que debe hacer sospechar el diagnóstico. Cuando se afectan las extremidades hay dificultad para levantarse, peinarse y subir escaleras, manifestaciones que significan debilidad proximal. Puede haber parestesias en cara y extremidades. Los síntomas empeoran en época de calor; por tanto, debe sospecharse en presencia de debilidad simétrica fluctuante que se incrementa conforme transcurre el día en presencia de pupilas, reflejos de estiramiento muscular y sensibilidad normales. Las manifestaciones al principio de la enfermedad suelen ser muy sutiles e incluso pueden estar ausentes durante las mañanas, lo que a menudo confunde al médico, quien las considera como un padecimiento de tipo conversivo, neurosis, avitaminosis, etcétera.

CLASIFICACIÓN

Según Osserman, la miastenia gravis se puede dividir en cuatro grupos, de acuerdo con su presentación y grado de afectación (cuadro 164-1), pero también existen tres grupos de formas especiales.

Miastenia neonatal

Los síntomas inician 48 a 72 h después del nacimiento; se caracteriza por dificultad para la succión, escasa movilidad facial y en ocasiones insuficiencia respiratoria grave. El cuadro es transitorio y dura días a semanas. Las madres por lo general son sintomáticas, pero pudieran estar en remisión completa, aunque siempre se detectan anticuerpos antirreceptores de acetilcolina, tanto en la madre como en el producto. Deberán ser tratadas con anticolinesterásicos hasta que el cuadro remita.

Miastenia congénita

Comprende síndromes raros caracterizados por trastornos de la transmisión neuromuscular no mediados inmunológicamente; se han reconocido cuatro tipos:

Cuadro 164-1. Clasificación de Osserman de la miastenia gravis

I. Miastenia ocular	III. Miastenia aguda fulminante
II. Miastenia generalizada	Progresión rápida, con síntomas graves; crisis respiratoria y escasa respuesta menos satisfactoria
a. Miastenia generalizada leve, con lenta progresión; sin crisis miasténica; buena reacción a fármacos	IV. Miastenia gravis tardía
b. Miastenia generalizada moderada afección bulbar y esquelética grave pero sin crisis; la respuesta a fármacos es menos satisfactoria	De las clases I y II que progresan a síntomas graves, con crisis respiratoria y escasa respuesta a fármacos

- a. Por defecto en la síntesis y almacenamiento de acetilcolina, que se caracteriza por oftalmoplejía desde el nacimiento, dificultad para la deglución y fatiga. Suele responder a los anticolinesterásicos.
- b. Deficiencia de anticolinesterasa en la placa; el cuadro clínico es similar al anterior.
- c. Síndrome del canal lento; aquí los músculos más afectados son los periescapulares y cervicales, que cursan con oftalmoplejía leve y respuesta leve a los anticolinesterásicos.
- d. Síndrome de deficiencia congénita de receptores de acetilcolina; en este tipo, con excepción del que se presenta en la etapa neonatal, suele ser indistinguible la forma mediada inmunológicamente, y la respuesta a los anticolinesterásicos es buena.

Miastenia inducida por fármacos

El prototipo de esta entidad es el producido por la D-penicilamina, aunque también se ha asociado a difenilhidantoína y trimetadiona. El cuadro clínico y la presencia de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina son indistinguibles de la miastenia del adulto; sin embargo, las manifestaciones clínicas y los anticuerpos desaparecen al suspender el fármaco.

DIAGNOSTICO

Se establece principalmente por los datos clínicos; el punto más sobresaliente consiste en identificar la debilidad miasténica y las pruebas útiles para confirmarlo son: *a)* de fatigabilidad clínica; *b)* farmacológicas; *c)* electrofisiológicas, y *d)* de determinación de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina.

Pruebas de fatigabilidad

Prueba de Mary Walker, descrita en 1938, que consiste en insuflar el manguito del baumanómetro por encima de la presión media; luego se pide al enfermo que abra y cierre la mano vigorosamente durante un minuto; se retira el manguito del baumanómetro y se comprueba el aumento de debilidad muscular en otros segmentos corporales (p. ej., aumento de la ptosis palpebral) en 1 a 2 min; al parecer este fenómeno es producido por incremento súbito del lactato, provocado por ejercicio isométrico.

Otra prueba consiste en pedirle al paciente que dirija la mirada hacia arriba y la mantenga durante 1 a 2 min, lo que va seguido de aumento de la ptosis y paresia de los músculos extraoculares.

Pruebas farmacológicas

El tensilón o edrofonio es una sustancia con acción anticolinesterasa que se administra por vía intravenosa y su acción dura unos minutos. Se aplican 2 mg si el paciente tolera la sustancia y se completa hasta 10 mg, y casi instantáneamente se apreciará reducción de la debilidad, que disminuirá a la etapa basal en 3 a 5 min. En forma simultánea se pueden realizar estudios electrofisiológicos para hacer la prueba más objetiva. Una alternativa es la utilización de neostigmina, que es más accesible; se inyectan 1.5 mg por vía intramuscular y la mejoría puede apreciarse al cabo de 10 a 15 min, con un pico máximo a los 30 min y disminución del efecto en dos a tres horas.

Pruebas electrofisiológicas

En la prueba de Jolly o de estimulación repetitiva de 3 a 5 Hz se observa disminución del potencial de acción muscular, que debe considerarse positivo cuando esta disminu-

Cuadro 164-2. Tratamiento sintomático de la miastenia gravis

Tratamiento	Dosis	Dosis máxima	Efecto
Anticolinesterásicos	30-60 mg c/3-4 h	120 mg c/3 h	Inicia a los 30 min, máximo a las 2 h
Plasmaféresis	Un recambio de 3-4 L, hasta cinco recambios	Valorar c/6 meses	Rápido en días
Inmunoglobulina	400 mg/kg/día, durante 5 días		Inicia a los cuatro a cinco días

ción es mayor de 10%; si la estimulación se hace a frecuencias mayores puede dar resultado falso positivo y la sensibilidad de la prueba aumenta cuando se realiza con la técnica de fibra única.

Cuantificación de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina

Esta prueba tiene sensibilidad de 64% para miastenia ocular y de 89% para la forma generalizada; puede haber falsos positivos en cirrosis biliar primaria, discinesia tardía y tiroiditis autoinmunitaria. La titulación no guarda relación directa con la gravedad de la enfermedad, pero puede observarse disminución de la misma con mejoría o con la remisión de la enfermedad.

El estudio del paciente con miastenia gravis debe incluir la búsqueda de timomas (que ocurren hasta en 10% de los casos, aunque las alteraciones microscópicas sucedan en 80 a 90%) y pruebas tiroideas, ya que la enfermedad se asocia en 8 a 10% de los casos a disfunción de esta glándula y a espectro inmunitario por la misma razón.

El estudio del paciente con miastenia gravis debe incluir la búsqueda de timomas por la alta frecuencia de asociación

TRATAMIENTO

Se sabe que la enfermedad no tiene tendencia a la autolimitación, por lo que es necesario realizar intervenciones terapéuticas; éstas se dividen en dos: sintomáticas e inductoras de remisión.

El tratamiento sintomático (cuadro 164-2) incluye medicamentos anticolinesterásicos, plasmaféresis e inmunoglobulina humana. En el tratamiento inductor de remisión, la timectomía es ahora el pilar, seguida por inmunosupresores (cuadro 164-3), los cuales requieren vigilancia farmacológica y efectos secundarios muy estrechos. Es importante señalar que el uso de corticosteroides puede desencadenar crisis miasténica y paradójicamente es un fármaco útil cuando han fallado otras medidas.

COMPLICACIONES

Las más frecuentes son la crisis miasténica, que es la presencia de insuficiencia respiratoria por actividad de la enfermedad (cuadro 164-4) y la crisis colinérgica, en la que ocurre insuficiencia respiratoria por sobreactividad de la acetilcolina. Cualesquiera de estas dos entidades, igual que el tratamiento posoperatorio de timectomía, deben realizarse en la unidad de cuidados intensivos.

Cuadro 164-3. Inmunosupresores en la miastenia gravis

Fármaco	Dosis	Inicia efecto	Efecto máximo
Prednisona	1 a 2 mg/kg/día	2 a 3 semanas	3 a 6 meses
Azatioprina	2 a 3 mg/kg/día	3 a 12 meses	1 a 2 años
Ciclofosfamida	2 a 3 mg/kg/día	3 a 12 meses	1 a 2 años
Ciclosporina	5 mg/kg/día	2 a 12 semanas	3 a 6 meses

Cuadro 164-4. Fármacos que pueden agravar la miastenia gravis

Amínoglucósidos	Propranolol	Litio
Tetraciclina	Quinidina	Clorpromacina
Polimixina	Lidocaína	D-penicilamina
Clindamida	Procainamida	Hormonas tiroideas
Colistina	Antidepresores	Morfina

LECTURAS RECOMENDADAS

- Delakas MC. Experience with IVIg in the treatment of patients with myasthenia gravis. *Neurology* 1997;1:30-3.
- Drachman D. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797.
- Engel AG. The neuromuscular junction. *En: Engel AG, Franzini-Armstrong C (ed). Myology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1994;261.
- García S, Oropeza CD. Trastornos de la unión neuromuscular. *En: García S, Ramlro M (ed). Temas de Medicina Interna (Enfermedades de Nervio y Músculo)*. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999;127.
- Menchaca JA, García S. Aspectos Anatómicos y Funcionales del Nervio Periférico y del Músculo Esquelético. *En: García S, Ramlro M (ed). Temas de Medicina Interna (Enfermedades de Nervio y Músculo)*. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999;3.
- Pascuzzi RM. Introduction to the Neuromuscular Junction and Neuromuscular Transmission. *Seminars in Neurol*. 1990; 10:1.
- Sanders DB, Escopeta C. Treatment of patients with myasthenia gravis. *Clin Neurol* 1994; 12:343-368.

165 ■ Convulsiones

*Manuel Ramlro H.
Yolanda Téllez Patino
Amelia S. García-Vega*

DEFINICIÓN

Las convulsiones son un grupo de trastornos que se caracterizan por alteraciones crónicas, paroxísticas y recidivantes de la función neurológica, secundarias a un trastorno de la actividad eléctrica del cerebro. Es igualmente importante definir el término "crisis", el cual se refiere a cada episodio de disfunción neurológica y que puede tener carácter convulsivo si se acompaña de manifestaciones motoras, o que se puede revelar por otras alteraciones de la función neurológica.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Actualmente se considera que 0.5 a 2% de la población en general padece epilepsia. De esta cantidad, cerca de 33 % se considera de tipo idiopático, es decir, que se presenta en personas sin antecedentes de trastornos neurológicos ni de disfunción neurológica aparente y que puede ser de origen genético, en tanto que en el resto de la población con epilepsia es posible identificar cuando menos una causa. Es importante hacer notar que las crisis aisladas y no recidivantes se pueden producir en sujetos sanos por diferentes razones, y en estos casos no es correcto el diagnóstico de epilepsia.

FISIOPATOLOGÍA

El elemento básico del estado fisiológico alterado en la epilepsia es una descarga rítmica y repetitiva, hipsincrónica, de muchas neuronas localizadas en una zona del cerebro. En el foco epiléptico, las neuronas situadas en una pequeña zona de la corteza cerebral se activan durante un breve periodo (50 a 100 ms) de manera extraordinariamente sincronizada, y a continuación se inhiben. Si la descarga neuronal hipsincrónica se produce en el transcurso de varios segundos, aparece una crisis focal; cuando se propaga a todo el cerebro y dura muchos segundos o minutos, se produce una crisis generalizada o parcial compleja. Durante la descarga interictal, las neuronas del foco epiléptico presentan una importante despolarización de la membrana, denominada desplazamiento de despolarización, que se acompaña de la producción de un potencial de acción. Luego de este desplazamiento, las neuronas se hiperpolarizan y dejan de excitarse durante varios segundos. Por tanto, parece como si la descarga epiléptica quedase limitada a una zona localizada de la corteza por un anillo de inhibición alrededor del foco, y una inhibición ligeramente retardada en el interior del propio foco epiléptico. Cuando éste sufre una transición desde descargas aisladas hasta una crisis, la inhibición posterior al desplazamiento de despolarización desaparece y es sustituida por un potencial de despolarización.

Durante las descargas epilépticas se producen diferentes fenómenos metabólicos que pueden contribuir al desarrollo del foco, a la transición de la crisis o a la disfunción posictal. Estos se caracterizan por mayor concentración extracelular de potasio y menor concentración extracelular de calcio

Por otra parte, durante las descargas epilépticas se producen diferentes fenómenos metabólicos que pueden contribuir al desarrollo del foco, a la transición de la crisis o a la disfunción posictal. Estos se caracterizan por mayor concentración extracelular de potasio y menor concentración extracelular de calcio. Potasio y calcio producen un efecto muy importante sobre la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores, así como sobre el metabolismo neuronal. También hay liberación en grandes cantidades de neurotransmisores y neuropéptidos durante las descargas epilépticas. Además, las crisis incrementan el flujo sanguíneo cerebral en las zonas que afectan primariamente, por lo que aumenta el uso de glucosa y se altera el metabolismo oxidativo y el pH local.

Según estudios realizados en cerebros humanos y de otros animales vertebrados, se puede concluir que existen tres mecanismos que comúnmente producen crisis epilépticas; a saber: *a)* disminución de los mecanismos inhibitorios, sobre todo a nivel sináptico, producidos por el ácido gamma-aminobutírico (GABA); *b)* incremento de los mecanismos excitadores sinápticos, en especial los mediados por el componente A'-metil-D-aspartato de las respuestas del glutamato, y *c)* aumento de las descargas neuronales endógenas.

De acuerdo con lo anterior, se puede decir que las diferentes formas de epilepsia pueden ser producidas por cualesquiera de estos mecanismos, o bien por la combinación de ellos. Sin embargo, debe considerarse que existen otros mecanismos capaces de provocar crisis o síndromes convulsivos. Entre éstos se hallan los factores genéticos, ya que en estudios realizados en animales se observó que las alteraciones de un solo gen pueden provocar un síndrome epiléptico completo, en tanto que en humanos se han identificado varios síndromes genéticos en cromosomas específicos como causa de epilepsia. La estimulación eléctrica es otro mecanismo por el que se pueden producir fácilmente crisis en el cerebro normal.

ETIOLOGÍA

Las causas de epilepsia se relacionan con la edad y el tipo de crisis

La causa de la epilepsia se relaciona con la edad del paciente y el tipo de crisis. Según esto, se considera que las causas más frecuentes de crisis en los lactantes son anoxia e isquemia antes del parto o durante el mismo, trastornos metabólicos, malformaciones congénitas cerebrales e infecciones. Entre los dos y los 12 años, se considera que la causa principal es de tipo idiopático, tal vez relacionada con factores genéticos, en tanto que 2 a 5% de esta población presenta episodios de crisis convulsivas secundarias a procesos febriles. En los adolescentes y adultos jóvenes, los traumatismos craneoencefálicos constituyen la principal causa de epilepsia. Se considera una incidencia de 40 a 50% posterior a traumatismo craneoencefálico abierto, la cual se reduce a 5 a 25% cuando el traumatismo es de tipo cerrado con contusión cerebral. Tal vez 50% de los pacientes con crisis postraumática logren recuperación espontánea en un lapso no ma-

yor de dos años, 25 % presente crisis que pueden controlarse con fármacos, y el restante 25% padezca crisis refractarias a medicamentos antiepilépticos. La segunda causa en este mismo grupo de edad suele ser idiopática o asociada al abuso de alcohol y drogas. Entre los 30 y los 50 años, el factor etiológico más común son los tumores cerebrales, que se detectan hasta en 30% de los pacientes. Por arriba de los 50 años, la enfermedad cerebrovascular constituye la causa más frecuente de epilepsia.

Hay algunas enfermedades sistémicas que pueden acompañarse de trastornos metabólicos que ocasionan crisis y que no se relacionan con ningún grupo de edad en especial; entre éstas se encuentran insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, diabetes mellitus y trastornos del equilibrio iónico (sobre todo de calcio, magnesio y sodio).

En el cuadro 165-1 se muestran las principales causas de convulsiones por grupos de edad.

CLASIFICACIÓN

Es importante clasificar en forma adecuada el tipo de crisis epiléptica que presenta un paciente, pues con esto se asegura un estudio diagnóstico correcto, una valoración pronóstica y una mejor selección del tratamiento. La clasificación de crisis epilépticas que se emplea con mayor frecuencia en la actualidad es la de la International League Against Epilepsy (ILAE). En ella se indica el tipo clínico de las crisis y el patrón encefalográfico ictal e interictal (cuadro 165-2).

Asimismo, no basta con identificar el tipo de crisis, sino que también debe considerarse el contexto clínico en el que se produce. Los síndromes epilépticos en los que se tiene en cuenta la edad del enfermo, los tipos de crisis, así como la presencia o ausencia de una lesión neurológica subyacente permiten definir grupos de pacientes con pronóstico relativamente predecible, así como indicar tratamientos específicos. En el cuadro 165-3 se resume la clasificación de epilepsias y síndromes epilépticos de la International League Against Epilepsy.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

De acuerdo con la clasificación referida, a continuación se mencionan las principales características clínicas de cada tipo de crisis epilépticas.

Crisis parciales simples

Los síntomas iniciales pueden estar confinados a una parte del cuerpo y pueden diseminarse hacia sitios contiguos. Estos pueden ser de tipo motor, sensitivo, autónomo o

Cuadro 165-1. Causas de convulsiones según grupos de edad

Niños de 0 a 2 años	Adolescentes de 12 a 18 años
Hipoxemia e isquemia perinatales	Idiopáticas
Traumatismo craneal durante el parto	Traumatismos
Infección aguda	Síndrome de abstinencia de drogas y alcohol
Trastornos metabólicos: hipoglucemia,	Malformación arteriovenosa
hipocalcemia, hipomagnesemia,	Adultos jóvenes de 18 a 35 años
déficit de piridoxina	Traumatismo
Malformaciones congénitas	Alcoholismo
Trastornos genéticos	Tumor cerebral
Niños de 2 a 12 años	Adultos mayores de 35 años
Idiopáticas	Tumor cerebral
Infección aguda	Enfermedad vascular cerebral
Traumatismos	Trastornos metabólicos: uremia, insuficiencia
Convulsión febril	hepática, alteraciones electrolíticas
	Alcoholismo

Cuadro 165-2. Clasificación de las crisis epilépticas

Crisis parciales o focales	Crisis generalizadas primarias
Crisis parciales simples (con signos motores, sensitivos, autónomos o psíquicos)	Tonicoclónicas (gran mal)
Crisis parciales complejas (psicomotoras o del lóbulo temporal)	Tónicas
Crisis parciales generalizadas secundariamente	De ausencia (pequeño mal)
Estado epiléptico	Ausencias atípicas
Estado tonicoclónico	Mioclónicas
Estado de ausencia	Atónicas
Epilepsia parcial continua	Espasmos infantiles
	Patrones de recidiva
	Esporádicos
	Cíclicos
	Reflejos (fotomoclónicos, somatosensoriales, musicógenos, epilepsia de lectura)

psíquico, sin pérdida del estado de alerta, y por lo general con duración no mayor de un minuto. Las manifestaciones de tipo motor consisten en una serie de contracciones musculares recurrentes, en tanto que las de tipo sensitivo se refieren a parestesias, sensación de vértigo y alucinaciones visuales y auditivas. Por último, los síntomas

Cuadro 165-3. Clasificación de la epilepsia y de los síndromes epilépticos
Formas de epilepsia y síndromes relacionados con su localización (focales, locales, parciales)
Idiopáticos, de comenzo relacionado con la edad

- Epilepsia benigna de la infancia
- Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales

Sintomáticos

- Síndromes de gran variabilidad individual que dependen de la localización anatómica de la lesión, las manifestaciones clínicas, el tipo de convulsión y los factores etiológicos

Formas de epilepsia y síndromes generalizados
Idiopáticos relacionados con la edad

- Convulsiones neonatales benignas familiares
- Convulsiones neonatales benignas
- Epilepsia moclónica benigna de la lactancia
- Epilepsia moclónica de la infancia (picnolepsia)
- Epilepsia de ausencia juvenil
- Epilepsia moclónica juvenil (pequeño mal impulsivo)
- Epilepsia con crisis de gran mal al despertar

Idiopáticos, sintomáticos o ambos

- Síndrome de West (espasmos infantiles)
- Síndrome de Lenox Castaut
- Epilepsia con convulsiones moclónicas estáticas
- Epilepsia con ausencias moclónicas

Sintomáticos

- Causa inespecífica: encefalopatía moclónica temprana
- Síndromes específicos: crisis epilépticas como complicación de otra enfermedad

Epilepsias y síndromes indefinidos si son focales o generalizados
Con crisis generalizadas y focales

- Convulsiones neonatales
- Epilepsia moclónica de la lactancia
- Epilepsia con espigas continuas de ondas lentas durante el sueño
- Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)
- Sin características generalizadas o focales evidentes

Síndromes especiales
Crisis de situación

- Convulsiones febriles
- Convulsiones relacionadas con otras situaciones identificables, como el estrés, las alteraciones hormonales, el consumo de drogas o alcohol y la privación del sueño

Aislamiento: crisis epilépticas aparentemente no provocadas
Epilepsias caracterizadas por modos específicos de provocación de las crisis
Epilepsia parcial continua crónica progresiva de la infancia

autónomos y psíquicos se manifiestan como sensación de miedo o el fenómeno de *déjà vu*. El electroencefalograma muestra descargas regulares en espigas en la zona afectada de la corteza cerebral.

Crisis parciales complejas

Consisten en alteraciones episódicas de la conducta en las cuales los pacientes pierden el contacto consciente con el ambiente. En general van precedidas por aura; sin embargo, la mayor parte de las veces el recuerdo se pierde en el periodo posictal. Durante el desarrollo de la crisis se interrumpe la actividad que se está realizando, con aparición únicamente de mínima actividad motora que se manifiesta por movimiento de los labios, camlñar sin sentido o tirar de la ropa. Otra manera de presentación clínica es la realización de tareas muy elaboradas y con alto grado de dificultad, como la ejecución al piano de una pieza musical complicada. La duración es variable y puede durar entre minutos y horas. Al término, los pacientes presentan amnesia para los acontecimientos de la crisis. El electroencefalograma muestra espigas unilaterales o bilaterales, o bien descargas lentas en la región temporal o frontotemporal; en casos excepcionales puede ser normal. Por el sitio de afección cerebral, anteriormente este tipo de crisis se denominaba epilepsia del lóbulo temporal o psicomotora.

Las crisis parciales complejas consisten en pérdida de la relación consciente con el medio y la suspensión de la actividad motora, aunque se realicen actividades como camlñar sin sentido, tirar la ropa, etc.

Generalización secundaria de crisis parciales

Ambos tipos de crisis parciales pueden generalizarse, ya sea en forma inmediata o al cabo de segundos o de pocos minutos. Cuando no se aprecia la crisis es difícil determinar que existió inicialmente una focalización, por lo que con toda intención se debe buscar un déficit neurológico posictal, el cual constituye un dato importante para considerar el origen focal de la crisis.

Crisis tonicoclónicas (gran mal)

Suelen iniciarse sin signos de advertencia, aunque algunos pacientes refieren sensaciones vagas antes de la crisis. El inicio se caracteriza por pérdida súbita de la conciencia, contracción tónica de los músculos, pérdida del control postural y en ocasiones emisión de un grito por parte del paciente como consecuencia de una espiración forzada por la contracción de los músculos respiratorios. Puede aparecer cianosis cuando hay interrupción momentánea de la respiración. Al poco tiempo ocurren una serie de contracciones rítmicas de los cuatro miembros, que corresponde a la fase clónica, la cual dura un periodo variable y finaliza con la relajación de los músculos. Durante la crisis puede haber relajación de los esfínteres vesical y anal. De ordinario hay retorno gradual al estado de conciencia. En la fase posictal suele haber cefalea, somnolencia y cierto grado de desorientación; dichos síntomas pueden persistir incluso uno o dos días. El electroencefalograma de la fase interictal presenta ondas de múltiples espigas (o una sola espiga), o bien descarga de ondas lentas y puntiagudas.

El gran mal se caracteriza por pérdida súbita de la conciencia, pérdida del control postural y contracción tónica muscular generalizada, seguida de contracciones clónicas

Crisis tónicas

Se caracterizan por adopción súbita de una postura rígida de los miembros o del torso, a menudo con desviación de la cabeza o los ojos hacia algún lado, sin evolucionar a la fase clónica. Generalmente son de muy corta duración.

Crisis de ausencia (pequeño mal)

Consisten en la interrupción súbita de la actividad consciente sin movimientos convulsivos ni pérdida del control postural. Su duración por lo general es muy breve, pero puede

El pequeño mal consiste en pérdida de la actividad consciente sin pérdida del control postural ni movimientos convulsivos

prolongarse a pocos minutos. Es posible que se acompañe de manifestaciones motoras menores, como parpadeo, movimientos de masticación o temblor leve de las manos. Al finalizar la crisis de ausencia el paciente entra en contacto rápidamente con el ambiente y casi nunca hay periodo de confusión posictal. Este tipo de crisis se observa con mayor frecuencia en niños, y sólo en ocasiones en la edad adulta. El electroencefalograma es patognomónico, hay descargas de espigas y ondas de 3 Hz que aparecen sincrónicamente en todas las derivaciones.

Ausencias atípicas

Son similares a las crisis de ausencia, pero coexisten con otro tipo de crisis generalizada. El electroencefalograma es más heterogéneo e incluye descargas de espigas y ondas de 2 a 4 Hz.

Crisis mioclónicas

Son contracciones musculares súbitas, breves, aisladas o repetitivas que afectan una parte del cuerpo o a todo éste. Aunque con frecuencia idiopáticas, suelen relacionarse con uremia, insuficiencia hepática, leucoencefalopatía subaguda o con la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob. El electroencefalograma muestra descarga de ondas y poliespigas, o bien ondas lentas y puntiagudas.

Crisis atónicas

Son pérdidas breves de la conciencia y del tono postural que no se asocian a contracciones musculares tónicas. Se manifiestan como caída súbita sin causa aparente. Suelen acompañarse de otros tipos de crisis. En el electroencefalograma se observan poliespigas y ondas lentas.

Espasmos infantiles o ipsarritmias

Son crisis generalizadas primarias que se producen en lactantes; en general presentan trastornos neurológicos subyacentes. Se asocian a retraso mental hasta en 90% de los casos. El electroencefalograma se caracteriza por un patrón desorganizado con ondas lentas y de alto voltaje distribuidas al azar, con espigas y descargas de supresión (ipsarritmias).

Estado epiléptico

Se denomina estado epiléptico a las crisis insólitamente prolongadas o repetidas sin periodo de recuperación intermedio

En cualquier tipo de crisis pueden producirse crisis prolongadas o repetidas sin periodo de recuperación entre las mismas; esto se define como estado epiléptico. En algunos tipos de crisis, como las de ausencia, es difícil determinar un estado epiléptico, ya que el paciente no pierde la conciencia. Por otra parte, al estado epiléptico de las crisis parciales se le denomina epilepsia parcial continua.

Patrones de recidiva

Se refiere a la presentación de las crisis. Algunas aparecen en forma esporádica o al azar, en tanto que otras lo hacen de manera cíclica; por ejemplo, en relación con el ciclo de sueño-vigilia o el ciclo menstrual, en tanto que otras son desencadenadas por estimulación lumínica, auditiva o somatosensorial.

DIAGNOSTICO

Para establecer un diagnóstico considerando la causa de la epilepsia se llevará a cabo un estudio del paciente en forma ordenada. Primero deberá tenerse en cuenta si el mal

acude durante la crisis aguda o después de la misma. El primer caso hará sospechar que la crisis es el síntoma principal de un trastorno importante del sistema nervioso central que requiere tratamiento y diagnóstico inmediatos, en tanto que el segundo orienta hacia disfunción neurológica crónica, por lo que el estudio debe enfocarse de diferente manera. Sin embargo, habrá de determinarse el tipo de crisis que padece el enfermo y la primera vez que ocurrió, así como su evolución.

El estudio inicial de urgencia debe incluir un interrogatorio indirecto breve, pero dirigido a las principales causas de epilepsia de acuerdo con la edad del paciente, tratando de determinar la forma de crisis del enfermo. En forma casi simultánea se practica examen físico detallado y se toman muestras de sangre para realizar análisis básicos de laboratorio. De acuerdo con los datos obtenidos mediante el interrogatorio, el examen físico y los resultados de laboratorio, se debe determinar qué estudios de gabinete son los que proceden.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Si se sospecha infección del sistema nervioso central estará indicado realizar punción lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo a fin de practicar cuenta celular, tinción de Gram y de tinta china, así como cultivo y determinación de bacilos acidorresistentes al alcohol. Los antecedentes de cefalea o alteraciones de la función mental previos a la crisis, aunados a la presencia de signos de aumento de la presión intracraneal o de déficit neurológico focal sugieren lesión que ocupa espacio, por lo que inicialmente se debe solicitar tomografía de cráneo. Si ésta no aporta datos concluyentes, se valora el uso de resonancia magnética nuclear de cráneo.

Si luego de la crisis el paciente no presenta alteración alguna en la historia clínica, la exploración física y los análisis de sangre, es probable que esta crisis sea idiopática y no esté causada por lesión subyacente alguna del sistema nervioso central. No obstante, los tumores y otras lesiones que ocupan espacio pueden ser totalmente asintomáticos, por lo que en todos los niños mayores y adultos con crisis de origen desconocido se debe realizar electroencefalograma y tomografía axial computada de cráneo (simple y con contraste); en casos específicos se valora la realización de resonancia magnética nuclear. Se volverá a examinar al paciente a intervalos de tres a seis meses.

El electroencefalograma es importante en relación con el diagnóstico diferencial de la crisis, la determinación de la causa y la clasificación de la misma. Cuando haya duda en el diagnóstico se pueden realizar procedimientos especiales de activación e incluir derivaciones electroencefalográficas especiales (esfenoidales, nasofaríngeas o nasotmoidales) para registrar estructuras profundas, o bien se puede efectuar vigilancia prolongada incluso en forma ambulatoria.

Los estudios de tomografía axial y resonancia magnética de cráneo proporcionan información exacta sobre las lesiones anatómicas. Esta última prueba puede demostrar esclerosis con atrofia del hipocampo o sin ella en pacientes que sufren crisis parciales complejas.

La tomografía de emisión de positrones permite identificar los focos epileptógenos mediante valoración del metabolismo de la glucosa por medición de la captación cerebral y la fosforilación de fluorodesoxiglucosa. Esta prueba ha mostrado utilidad en pacientes con crisis focales. Se considera que casi 70% de los pacientes con crisis parciales refractarias al tratamiento médico muestran zonas de disminución del metabolismo de la glucosa en el intervalo entre una crisis y otra. La principal aplicación de esta técnica es en individuos considerados para tratamiento quirúrgico con objeto de confirmar la unilateralidad del foco epileptógeno; sin embargo, en gran medida sigue siendo experimental.

El electroencefalograma es importante en relación con el diagnóstico diferencial de la crisis, la determinación de la causa y la clasificación de la misma; si hay duda en el diagnóstico, se pueden realizar procedimientos especiales de activación, incluir derivaciones electroencefalográficas especiales o se puede efectuar vigilancia prolongada incluso en forma ambulatoria.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se dirige a padecimientos que incluyan disfunción neurológica o se acompañen de ella. Entre éstos se encuentran el síncope puro o secundario a problemas cardiovasculares, como la crisis de Stokes-Adams; los secundarios a taquiarrit-

mlas o hipotensión ortostática. Para el diagnóstico diferencial también se deben considerar los ataques isquémicos transitorios. Son frecuentes las pseudoconvulsiones, las fugas psicopáticas o crisis histéricas, sobre todo en pacientes que no presentan crisis tónicoclónicas ni pérdida de conciencia, y en quienes se demuestran trastornos emocionales. El diagnóstico incorrecto de epilepsia suele ser rechazado por un electroencefalograma normal en la fase interictal o incluso durante el desarrollo de una crisis.

TERAPÉUTICA

El tratamiento de un paciente con epilepsia debe tener el objetivo de eliminar la causa y suprimir la expresión de la propia crisis

El tratamiento de un paciente con epilepsia debe tener como objetivo eliminar la causa y suprimir la expresión de la propia crisis. Si ésta se debe a un trastorno metabólico, como hipoglucemia o desequilibrio electrolítico, el restablecimiento a parámetros normales suele ser la única medida necesaria para el control y desaparición de la crisis. Cuando la causa sea una lesión estructural cerebral, la extirpación de la misma puede interrumpir la crisis. Si el origen de las crisis son lesiones de larga evolución, como gliosis o deservación, puede requerirse extirpación quirúrgica de las regiones cerebrales epileptógenas para controlarlas.

De acuerdo con lo anterior, el tratamiento de la epilepsia puede dividirse en dos grupos: farmacológico y neuroquirúrgico.

Tratamiento farmacológico

El medicamento elegido debe ser el adecuado para el tipo de crisis que presenta cada paciente

Se considera como la modalidad fundamental para el control de la epilepsia. El objetivo principal es proteger al paciente de la aparición de crisis, sin interferir en su función cognoscitiva normal y sin que aparezcan efectos adversos peligrosos. El conocimiento preciso del tipo de crisis, el espectro de acción de los medicamentos antiepilépticos y algunos principios básicos de farmacocinética permiten un control completo de las crisis en 60% de los pacientes. Sin embargo, el restante 40% continúa presentando epilepsia a pesar de un tratamiento adecuado. Los dos primeros años del tratamiento parecen ser determinantes en relación con la duración del mismo. Por ello el medicamento elegido debe ser el adecuado para el tipo de crisis que presenta cada paciente. Asimismo, debe tenerse la seguridad que el fármaco se está administrando a dosis óptimas, para lo cual es necesario conocer las concentraciones séricas del mismo, lo cual no sólo permite optimizar la dosis en cada paciente, sino que se evitan efectos adversos, en ocasiones letales, por sobredosis del medicamento. Si la crisis no se controla en este periodo existe la probabilidad de que la terapéutica deba continuarse de por vida, a pesar de lo que esto implica desde el punto de vista psicosocial.

En caso de crisis generalizadas tónicoclónicas hay cuatro medicamentos que han demostrado su utilidad: difenilhidantoína, carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico

La Food and Drug Administration (FDA) ha establecido el uso de fármacos antiepilépticos específicos de acuerdo con el tipo de crisis en cuestión. Si se trata de crisis generalizadas tónicoclónicas, existen cuatro medicamentos que han demostrado su utilidad: difenilhidantoína, carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico. La elección suele basarse en la menor cantidad de efectos adversos, y sin duda la difenilhidantoína se selecciona como primera intención, pues se logra un control adecuado de la crisis sin sedación y con escasa o nula alteración intelectual. Sin embargo, produce hiperplasia gingival e hirsutismo, y en dosis muy altas puede causar toxicidad cerebelosa.

La carbamazepina presenta eficacia similar. A veces causa molestias gastrointestinales y depresión de la médula ósea, que en ocasiones puede ser intensa y debe ser vigilada cuidadosamente. Además, tal vez ocurra hepatotoxicidad. Por estas razones se debe realizar biometría hemática completa y pruebas de función hepática antes de iniciar su administración. La dosis debe iniciarse por debajo de lo calculado e incrementarse progresivamente para evitar la presentación de mareo y en ocasiones de trastornos de la marcha que suceden cuando se administra la dosis completa desde el principio. Recientemente se ha empleado escarbamazepina, cuyo efecto antiepiléptico es similar a la carbamazepina; sin embargo, los efectos secundarios son menores y es mejor tolerada por los pacientes.

El fenobarbital produce sedación y ligera depresión intelectual, sobre todo al principio de su uso. La sedación se encuentra en relación directa con la dosis empleada, lo que puede limitar la cantidad del fármaco que se debe emplear para conseguir el control

completo. Sin embargo, cuando se logra el control en dosis no sedantes se considera un tratamiento seguro.

El ácido valproico también es eficaz; entre sus efectos adversos se encuentran irritación gástrica, alopecia en placas, aumento de peso corporal, supresión de la médula ósea (especialmente trombocitopenia), y en forma ocasional se ha informado de casos de insuficiencia hepática progresiva. Por lo anterior, también es necesario realizar cuenta hemática completa y pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento.

Los cuatro fármacos producen toxicidad neurológica en dosis elevadas, que se manifiesta por ataxia, temblor, mareos, pérdida de la memoria, confusión e incluso estupor.

En la actualidad también se usa con éxito un análogo del neurotransmisor inhibitor GABA, denominado gamma-vinil-GABA (Vigabatrin), para el tratamiento de crisis generalizadas tónico-clónicas.

Si se trata de crisis parciales, incluidas las complejas, se recomienda el uso de carbamazepina y difenilhidantoína como primera elección, aunque el fenobarbital también ha demostrado eficacia. Recientemente, la FDA aprobó el uso de felbamato, fármaco nuevo que ha demostrado su eficacia en las crisis parciales con generalización secundaria o sin ella; sus efectos secundarios consisten en molestias gastrointestinales, anorexia e insomnio, pero su tolerancia por lo general es buena. También se ha aprobado el uso de dos agentes anticonvulsivos para el mismo fin, llamados gabapentina y lamotrigina, cuyos efectos secundarios son similares e incluyen cefalea, mareos, ataxia y diplopía en forma ocasional.

En las crisis de ausencia, la etosuximida y el ácido valproico son los fármacos de elección. Los efectos secundarios de la primera consisten en molestias gastrointestinales, alteraciones de la conducta, mareos y somnolencia, aunque en general es bien tolerada por el paciente.

El fármaco de primera elección en los casos de ausencias atípicas o mioclónicas es el ácido valproico. El clonazepam también puede ser útil, pero su eficacia a veces queda limitada al desarrollo de taquifilaxia. Puede producir somnolencia e irritabilidad, aunque por lo regular no causa otros efectos sistémicos adversos.

Según se comentó previamente, muchos pacientes con epilepsia requieren tratamiento durante toda la vida; sin embargo, una proporción de ellos suele dejar la terapéutica farmacológica sin que reaparezcan las crisis. Quienes tienen mayor probabilidad para que esto ocurra son aquellos que durante dos a cuatro años no presentan convulsiones, que sólo requieren un medicamento para el control adecuado de sus crisis, cuya exploración neurológica es normal y no es posible demostrar una lesión anatómica como causa de la epilepsia.

El estado epiléptico tónico-clónico generalizado se considera una urgencia médica potencialmente mortal. Los pacientes están en peligro debido a hiperpirexia y acidosis secundaria a la actividad muscular prolongada. El tratamiento inmediato incluye asegurar la permeabilidad de la vía respiratoria, y protección de la cabeza y la lengua. Después se establece un acceso parenteral. Uno de los fármacos de elección es la difenilhidantoína en dosis de 18 a 20 mg/kg de peso en inyección intravenosa lenta. Las benzodiazepinas son eficaces, pero pueden deprimir la función respiratoria, por lo que es necesario tener a mano lo necesario para mantenimiento de la ventilación en forma asistida antes de administrarlas. Del mismo modo, debido a su corta acción es necesario un segundo antiepiléptico para impedir la reaparición de las crisis. También puede utilizarse fenobarbital en dosis de 10 a 20 mg/kg, divididas en dos a cuatro aplicaciones con intervalos de 30 a 60 seg; ocasiona depresión respiratoria, por lo que no se debe emplear en forma conjunta con benzodiazepinas si el paciente no se encuentra con ventilación asistida. Si no se logra controlar el estado epiléptico en un lapso de 30 a 60 min debe considerarse la posibilidad de anestesiarse a los pacientes con barbitúricos o anestésicos inhalados para evitar secuelas neurológicas, o incluso el fallecimiento del paciente. Después de detener la crisis es muy importante investigar la causa para impedir su recidiva.

En las crisis parciales, incluidas las complejas, se recomienda el uso de carbamazepina y difenilhidantoína como primera elección

El fármaco de primera elección en los casos de ausencias atípicas o mioclónicas es el ácido valproico

Tratamiento neuroquirúrgico

Se considera que alrededor de 30% de los pacientes con epilepsia presenta resistencia para el control farmacológico de ésta. Al inicio del decenio de 1980, en unos 10 centros

Debido a que el tipo más frecuente de epilepsia resistente al tratamiento farmacológico corresponde a la parcial compleja, el procedimiento neuroquirúrgico más común es la lobectomía temporal

hospitalarios en Estados Unidos se perfeccionaron técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la epilepsia. Actualmente son ya más de 50 centros los que se dedican a este tipo de terapéutica, cuyo objetivo es mejorar la calidad de vida del paciente y no sólo reducir el número de convulsiones.

Debido a que el tipo más frecuente de epilepsia resistente al tratamiento farmacológico corresponde a la parcial compleja, en la que se observa afección del lóbulo temporal, el procedimiento neuroquirúrgico más común es la lobectomía temporal. Los pacientes que deben considerarse como candidatos para tratamiento quirúrgico son aquellos en quienes no se logra control adecuado de la crisis una vez que se tiene un diagnóstico correcto y se han empleado cuando menos dos fármacos específicos para las mismas dosis óptimas.

El primer paso debe realizarse una vez que se ha seleccionado al paciente, y consiste en una reevaluación de su padecimiento en forma multidisciplinaria, esto es, incluyendo la participación de psicólogo, psiquiatra y trabajadora social, además de neurólogo e internista. Posteriormente deberán llevarse a cabo exámenes de laboratorio y gabinete encaminados a localizar los focos epileptógenos y determinar su relación con áreas cerebrales que guardan funciones vitales.

Actualmente, la resonancia magnética nuclear ha sustituido a la tomografía de cráneo como estudio de elección para detectar lesiones que puedan ser el sitio de origen epileptógeno. Entre 10 y 20% de los pacientes sometidos a este estudio antes del tratamiento quirúrgico presentan lesiones anatómicas, que incluyen neoplasias, malformaciones vasculares o hematomas. Más aún, la resolución de la resonancia magnética para detectar atrofia del lóbulo temporal por mediciones cuantitativas contribuye significativamente a la localización del foco epileptógeno y permite emitir un pronóstico posoperatorio confiable. La tomografía por emisión de positrones también es útil para definir el foco epileptógeno al demostrar alteraciones focales del metabolismo cerebral, incluso durante el periodo interictal. La información obtenida en los estudios de imagen debe correlacionarse con los datos electroencefalográficos. Por lo anterior, se habrán de realizar electroencefalogramas seriados e incluso valorar la implantación de electrodos intracraneales para determinar el foco epileptógeno con mayor precisión.

PRONOSTICO

La evolución posquirúrgica depende de la enfermedad, localización y extensión del tejido epileptógeno. El pronóstico es mejor si se trata de una lesión definida que se encuentre limitada

La evolución posquirúrgica depende de la enfermedad, localización y extensión del tejido epileptógeno. El pronóstico es mejor si se trata de una lesión definida que se encuentre limitada. La extirpación completa de estas lesiones puede evolucionar a remisión completa de la enfermedad hasta en 80% de los pacientes. Si las anomalías electroencefalográficas son múltiples o los focos epileptógenos se determinan sólo después de la colocación de electrodos intracraneales, la proporción de pacientes que evoluciona hacia la remisión disminuye a 50 por ciento.

COMPLICACIONES

Las complicaciones neurológicas posquirúrgicas se presentan en 2 a 4% de los pacientes e incluyen parestesias y alteraciones de la memoria.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:168.
- Engel JR. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996;334:647.
- Engel JR. *Seizures and Epilepsy*. Philadelphia: FA Davis Co., 1989.
- Hopkins A, Shorvan S, Cascino G. *Epilepsy*. 2nd ed. London: Chapman and Hall Medical, 1995.
- Wyllie E. *The Treatment of Epilepsy*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997.

166 ■ Neoplasias del sistema nervioso central

*Manuel Ramlro H.
Miguel A. Arreóla Pereyra*

CLASIFICACIÓN

Alrededor de 10 a 15% de las neoplasias corresponden a tumores del sistema nervioso central y 2.5% de las muertes por cancer son por tumores cerebrales. Ocurren virtualmente en cualquier sitio, como encéfalo, meninges y médula espinal. De éstas, más de 75% son metástasis en pacientes con cancer sistémico.

En la cavidad craneal pueden presentarse otras neoplasias o lesiones pseudoneoplásicas independientes de las que originan las células que constituyen el sistema nervioso central. Los tumores de esta región pueden ser separados en forma arbitraria de la misma manera que lo hacen otros autores, y en el cuadro 166-1 se señala la clasificación propuesta.

Hasta la fecha no hay clasificación completa o perfecta, ya que existe una gran variedad de factores que la hacen compleja y difícil.

Las neoplasias primarias del sistema nervioso central constituyen 50% de los tumores intracraneales, y los adenomas hipofisarios y las metástasis cubren el otro 50%; sin embargo, algunos autores consideran que los tumores primarios o del propio sistema nervioso central son menos frecuentes que los originados en otras estructuras del cráneo.

Contrario a lo que se conocía a este respecto, se ha encontrado menor incidencia de metástasis que anteriormente ocupaban hasta 75% de los tumores cerebrales. En estudios que abarcaron hasta 1 400 biopsias de tumores cerebrales, practicadas entre 1989 y 1996, se descubrió que sólo 39% fueron tumores primarios del sistema nervioso central y 61 % eran de origen meníngeo, adenomas hipofisarios o metástasis, en cuanto que las lesiones encontradas fueron únicas.

Las neoplasias primarias aparecen a cualquier edad, a diferencia de las metástasis, que presentan mayor frecuencia en adultos mayores de 20 años y predominan en varones con relación de 2:1 respecto de las mujeres (cuadro 166-2).

Aunque el paciente con tumor cerebral se encuentra principalmente en manos del neurocirujano, del oncólogo o del radioterapeuta, la función del internista es de capital importancia, ya que se encarga básicamente del diagnóstico temprano apoyándose en las nuevas técnicas de imagen en el momento apropiado; este aspecto representa el campo donde se vierten la mayor cantidad de innovaciones año con año. Así, al brindar cuidados intrahospitalarios y extrahospitalarios el internista contribuye a disminuir la morbilidad y los costos hospitalarios que implican estos padecimientos.

La realización del diagnóstico en los pacientes con tumor primario o metastásico requiere valoración sistémica que permitirá al internista llevar a cabo los siguientes aspectos:

- Distinguir los tumores de otras causas de alteración neurológica.
- Utilizar oportunamente las técnicas diagnósticas más precisas y con mayor sensibilidad para obtener el diagnóstico.

Cuadro 166-1. Clasificación de las neoplasias intracraneales

Neoplasias verdaderas del sistema nervioso central. Neoplasias primarias
Tumores que se originan en estructuras localizadas en la cavidad craneal
Tumores o pseudotumores que se originan de restos erráticos embrionarios (remanentes embrionarios)
Metástasis o tumores secundarios. Metástasis secundarias

Cuadro 166-2. Frecuencia de los tumores por decenios de vida

Tumor	Decenio de vida						
	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°
Astrocitoma			xxxxxxx	xxxxxx			
Glioblastoma					xxxxx	xxxxxxx	
Oligodendroglioma			xxxxxx	xxxxxx			
Ependimoma	xxxxx	xxxxxxx					
Adenoma hipofisario			xxxxxxx	xxxxxx			
Craneofaringioma	xxx						
Metástasis				xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxx
Meningiomas			xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx		

Continuamente ocurren avances en las técnicas de diagnóstico por imagen y su conocimiento es el arma esencial del internista cuando atiende a este tipo de pacientes. Además, puede aplicar las medidas terapéuticas iniciales para controlar el edema cerebral, la hipertensión intracraneal, las crisis convulsivas o la cefalea que puede producir el tumor, para luego referir al enfermo con el especialista capacitado para la atención definitiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las tumoraciones de más de 3 cm de diámetro comprimen el encéfalo y pueden alterar el flujo sanguíneo cerebral y el del líquido cefalorraquídeo, lo que es agravado por el edema peritumoral

Los tumores se localizan en el parénquima encefálico, en sus proximidades, a nivel axial o extraaxial; estos últimos son los que producen infiltración o compresión del encéfalo. Los síntomas dependen de la localización y velocidad de crecimiento tumoral. En términos generales, las tumoraciones de más de 3 cm de diámetro comprimen el encéfalo y pueden alterar el flujo sanguíneo cerebral y el del líquido cefalorraquídeo, lo que es agravado por el edema peritumoral (vasógeno). Hay deterioro neurológico cuando el tumor infiltra o desplaza estructuras encefálicas normales o produce zonas de hemorragia, necrosis o formación de quistes, u obstruye el flujo del líquido cefalorraquídeo causando hidrocefalia o hipertensión intracraneal. En general, los pacientes con tumor intracraneal presentan uno o más de los siguientes síntomas: a) cefalea; b) disminución cognoscitiva generalizada y del habla, la memoria y la marcha; c) crisis convulsivas, y d) síntomas neurológicos focales.

Cefalea

Se produce por hidrocefalia o hipertensión intracraneal en la mayor parte de los casos; es menos frecuente por tracción de la duramadre o de los vasos sanguíneos, aunque también puede ocurrir por daño a los pares craneales debido a compresión local. El dolor en los tumores supratentoriales se irradia hacia el lado de la lesión y los tumores de la fosa posterior causan dolor retroorbitario, retroauricular u occipital.

Disminución cognoscitiva generalizada

Los tumores intracraneales pueden provocar trastornos sutiles de la función intelectual, torpeza en la comprensión, pérdida de la agilidad, trastornos de la memoria, apatía y somnolencia

Los tumores intracraneales pueden provocar trastornos sutiles de la función intelectual, torpeza en la comprensión, pérdida de la agilidad, trastornos de la memoria, apatía y somnolencia. Otros datos consisten en pérdida de la espontaneidad del pensamiento, incontinencia urinaria y alteraciones múltiples de la marcha. Estos pacientes pueden presentar disfasia verdadera, debilidad motora o ambos trastornos, lo cual indica crecimiento tumoral o por lo menos del edema asociado, que abarca hasta las regiones frontoparietales. Los trastornos de la personalidad son más frecuentes en tumores del lóbulo temporal, donde causan estados psicóticos o afectivos anormales. Hay otras manifestaciones menos frecuentes; esto es, alucinaciones, alteraciones graves del suc-

ño, del apetito y de la función sexual que evolucionan hasta presentar crisis complejas y defectos del campo visual en los cuadrantes superiores contralaterales al tumor.

En pacientes con tumores del hemisferio dominante, sobre todo de los parietooccipitales, se observan trastornos de la comunicación y de la visión con afasia receptiva y hemianopsias contralaterales. En casos de tumores diencefálicos ocurren alteraciones del reflejo pupilar a la luz, incapacidad para mirar hacia arriba (Parinaud) y alteraciones neuroendocrinas. Las parálisis de pares craneales son típicas de los tumores del tallo encefálico y se acompañan de alteraciones de los movimientos coordinados y la marcha. Estos datos también son característicos de los tumores cerebelosos, haya o no haya datos de hidrocefalia o cefalea.

Crisis convulsivas

Son la manifestación inicial en 35 % de los tumores intracraneales primarios y en 55 % de los metastásicos. En adultos mayores de 35 años de edad con crisis convulsivas de reciente instalación debe sospecharse la existencia de tumor y excluir enfermedades que expliquen las crisis. De igual manera que las lesiones focales indican con cierta precisión el sitio afectado, el tipo de crisis marca el lugar más probable del tumor; así, por ejemplo, las crisis jacksonianas sugieren casi inequívocamente tumor de localización frontal (cuadro 166-3).

Los tumores metastásicos que suelen afectar la zona de unión entre la sustancia blanca y la sustancia gris tienen más probabilidad que los tumores primarios de causar sintomatología que evoluciona en días o semanas, lo cual refleja la aparición de hemorragia. Las metástasis que producen este tipo de alteraciones por lo general son de cáncer pulmonar, renal o tiroideo, o bien de melanoma o coriocarcinoma.

Síntomas neurológicos focales

Dependen de la localización del tumor y se orientan clínicamente hacia el sitio de la lesión tumoral. En la exploración neurológica deben buscarse asimetrías de la fuerza muscular y sensibilidad; en los campos visuales, reflejos pupilares y de estiramiento muscular; en los tumores de médula espinal, alteraciones de pares craneales y signos corticoespinales y radiculares. También debe descartarse alteración de la función cerebelosa y del tallo cerebral que pueda provocar síntomas específicos, como alteraciones del equilibrio, de la coordinación motora, disautonomía cardiopulmonar y de signos vitales. Cabe destacar que la mayor parte de los tumores cerebrales en la infancia aparecen debajo de la tienda del cerebelo (infratentoriales) y cerca de 80% de los que se presentan en los adultos son supratentoriales. Es lógico y pertinente mencionar que la

Cuadro 166-3. Localización más frecuente de los tumores del sistema nervioso central

HEMISFERIOS CEREBRALES	VENTRÍCULOS LATERALES	CEREBELO
Astrocitomas (anaplásicos o glioblastoma multiforme)	Ependimoma	Hemangioblastoma
Meningiomas	Meningioma	Carcinoma metastásico
Carcinoma metastásico	Subependimoma	Astrocitoma
Oligodendroglioma	Papiloma de plexos coroideos	Meduloblastoma
Ependimoma	TERCER VENTRÍCULO	REGIÓN DEL AGUJERO MAGNO
Sarcomas	Quiste coloide	Meningioma
CUERPO CALLOSO	CUARTO VENTRÍCULO	Schwannoma
Astrocitoma	Ependimoma	Neurofibroma
Oligodendroglioma	Papiloma de plexos coroideos	TUMORES EXTRAMEDULARES
Lipoma	Meningioma	Meningioma
Ependimoma	REGIÓN PINEAL	Neurinoma
	Neoplasia de células germinales	TUMORES INTRAMEDULARES
		Glioblastoma
		Ependimoma
		Espongioblastoma

sintomatología dependerá de la localización del tumor, lo que permitirá elegir el método diagnóstico que ofrezca la mayor información posible.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El estudio del paciente con sospecha de tumor del sistema nervioso central depende de una historia clínica cuidadosa que incluya exploración neurológica completa

Para el estudio de un paciente con sospecha de tumor del sistema nervioso central se requiere historia clínica cuidadosa que incluya exploración neurológica completa.

Es de gran importancia considerar los progresos en imagenología para hacer el diagnóstico radiográfico de los tumores intracraneales. La tomografía computada, la resonancia magnética y otros estudios brindan imágenes nítidas y elocuentes que aportan información muy útil a los médicos tratantes. Además, se dispone de métodos eficaces y menos agresivos para obtención de tejidos, como la cirugía endoscópica, la biopsia con aguja delgada y la biopsia estereotáxica para muestreo adecuado y análisis microscópico de la lesión tumoral.

Otras técnicas efectivas para diagnóstico y seguimiento de tumores son la tomografía con emisión de positrones y la tomografía computada con emisión de fotones, las cuales se usan para distinguir la neoplasia de tejido necrótico posterior a radiación y para conocer mejor el metabolismo del tumor del sistema nervioso central. La combinación de estudios como los mencionados tiene gran utilidad para elaborar el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes.

Un conocimiento más extenso de estos auxiliares de diagnóstico utilizados para seguimiento de pacientes con tumores del sistema nervioso central permitirá reconocer sus limitaciones y hará saber la necesidad de un juicio clínico experimentado para interpretación de las imágenes obtenidas.

El campo de la neurooncología difiere sustancialmente de la oncología médica general, en tanto que los términos benigno y maligno o metastatizante resultan intrascendentes cuando se hace referencia a tumoraciones del sistema nervioso central. La semiología de tumores benignos y malignos es idéntica, porque las manifestaciones neurológicas no difieren entre malignidad o benignidad. Lo trascendente de estas entidades son las perspectivas de reseccabilidad según la localización y velocidad de crecimiento del tumor. En general, los tumores de sistema nervioso central no dan metástasis fuera de la bóveda craneal, excepto raras excepciones. Por tanto, el diagnóstico se fundamenta en hallazgos de la historia clínica y los datos aportados por los estudios de imagen, básicamente la resonancia magnética y la tomografía axial computada.

El campo de la neurooncología difiere sustancialmente de la oncología médica general, en tanto que los términos benigno y maligno o metastatizante resultan intrascendentes cuando al referirse a tumoraciones del sistema nervioso central

Resonancia magnética

La resonancia magnética contribuye a la detección de más de 97% de los tumores del sistema nervioso central, ya sean metastásicos o primarios, tanto en la base y el tronco encefálico como en el cerebelo y la médula espinal

Esta técnica contribuye a la detección de más de 97% de los tumores del sistema nervioso central, ya sean metastásicos o primarios, tanto en la base y el tronco encefálico como en el cerebelo y la médula espinal. La imagen de resonancia magnética permite cuantificar la vascularidad del tumor e incluso logra la reconstrucción de imágenes para lograr una angiografía (angiorresonancia), que elimina la necesidad de angiografía o arteriografía prequirúrgica en la mayor parte de los casos. Los tumores que producen hemorragia, como los glioblastomas o los melanomas metastásicos, se observan como productos de hemoglobina o ferritina. Esto permite su fácil detección. Los tumores que contienen grasa, como los lipomas y los craneofaringiomas, se reconocen por sus señales brillantes, típicas en este estudio. Estos son algunos ejemplos de la facilidad relativa con que la resonancia magnética ofrece un diagnóstico diferencial, por lo que la hacen preferible al resto de los estudios mencionados anteriormente.

Además, los estudios de contraste con gadolinio permiten diferenciar mejor el tumor del tejido no tumoral, situación favorable si se trata de hemorragia o infección sin tumoración concomitante (figs. 166-1 a 166-4).

Tomografía axial computada

Mediante tomografía se detecta 94% de las masas intracraneales, aunque no supera a la resonancia magnética ni es el estudio indicado si se sospecha tumoración del tronco encefálico, el tallo cerebral o la médula espinal

Ayuda a detectar 94% de las masas intracraneales y no supera en esto a la resonancia magnética. Se pueden observar lesiones de más de 0.5 cm y no es el estudio indicado si se sospecha tumoración del tronco encefálico, del tallo cerebral o la médula espinal.

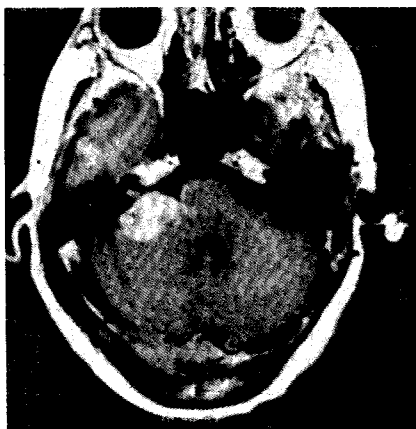


Fig. 166-1. Resonancia magnética nuclear que muestra un meningioma.

La ventaja que ofrece sobre la resonancia magnética es la localización de tumores que presentan calcificaciones, como los meningiomas, los oligodendrogliomas o los tumores de la glándula pineal. Antes se consideraba el estudio de elección para seguimiento de pacientes después de cirugía de tumor cerebral; sin embargo, ahora se sabe que la tomografía presenta imágenes compatibles con normalidad cuando en realidad son zonas infiltradas por tejido neoplásico. Esto se ha demostrado mediante biopsia estereotaxica de tejido seudonormal que en la imagen de resonancia magnética se observa como tejido anormal. Por ello, ahora se emplea la resonancia magnética para seguimiento de pacientes después de cirugía, para aquellos que han recibido radioterapia para el tratamiento de estas neoplasias, o para ambos casos.

Se debe tener mucha precaución con la tomografía axial computada al considerar que una lesión cerebral es un tumor, debido a las múltiples enfermedades que ocurren como lesiones que ocupan espacio, como abscesos, hemorragias, infartos y esclerosis múltiple. Otra desventaja de este estudio, en comparación con otros como la resonancia magnética, es que produce radiaciones (fig. 166-5).

Angiografía

Se considera el estudio de elección en pacientes con sospecha de tumor cerebral muy vascularizado, aunque cada vez es menos indicada por los riesgos de complicación que presenta, como la anafilaxia por medios de contraste con yodo, las hemorragias por las punciones realizadas y las reacciones vagas que produce la introducción de catéteres.

De ordinario se realiza por vía transfemoral y el objetivo es mostrar el sistema arterial carotídeo, el vertebral y sus ramas principales.

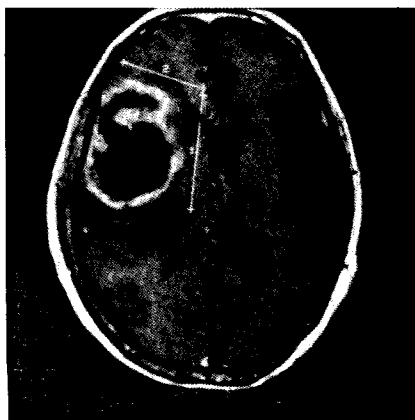


Fig. 166-2. Resonancia magnética nuclear que muestra un glioblastoma multiforme.



Fig. 166-3. Resonancia magnética nuclear simple y con gadolinio que muestra un meningioma.

Permite la planeación quirúrgica y en algunos casos determina la necesidad de causar embolia tumoral, como sucede en los meningiomas muy vascularizados.

Según los comentarios previos, hay otros métodos para realizar el diagnóstico de tumor, como la tomografía por emisión de positrones, que permite medir el metabolismo del tumor y algunas características de su comportamiento biológico. La resonancia magnética espectroscópica permite determinar el grado de malignidad de la tumoración y es útil para evaluar los efectos de la terapéutica sobre la neoplasia. La tomografía computada por emisión simple de fotones utiliza el mismo principio que la tomografía por emisión de positrones, pero con captación de talio. Sirve fundamentalmente para observar crecimiento tumoral en corto tiempo, para el seguimiento de pacientes intervenidos quirúrgicamente o para quienes son sometidos a sesiones de radioterapia.

TRATAMIENTO

El método de elección es la cirugía por craneotomía abierta para obtención de biopsia o excisión de lesión, principalmente en tumores primarios, como el meningioma o el astrocitoma, aunque se emplea también para lesiones metastásicas únicas.

El método de elección en la mayor parte de los casos es la cirugía por craneotomía abierta para obtención de biopsia o excisión de lesión, en particular en tumores primarios como el meningioma o el astrocitoma, aunque también se emplea en lesiones metastásicas únicas.

Los avances logrados en la realización de biopsias estereotáxicas permiten una mejor planeación quirúrgica, con lo que se incrementa el porcentaje de pacientes con mayor supervivencia. La radioterapia se ha empleado con carácter paliativo en el periodo perioperatorio para disminuir el tamaño del tumor o para controlarlo, sobre todo cuando no es resecable.

El tratamiento concomitante de problemas neurológicos específicos se analiza en la sección de enfermedades neoplásicas.

Si bien es cierto que la cirugía y la radioterapia son los métodos más empleados en la actualidad, se siguen intentando nuevos procedimientos terapéuticos.

La termoterapia inducida por láser reduce la masa tumoral en 80 % de su tamaño original y la evolución se vigila con resonancia magnética o con tomografía computada con emisión simple de fotones.



Fig. 166-4. Resonancia magnética nuclear que muestra un astrocitoma anaplásico.

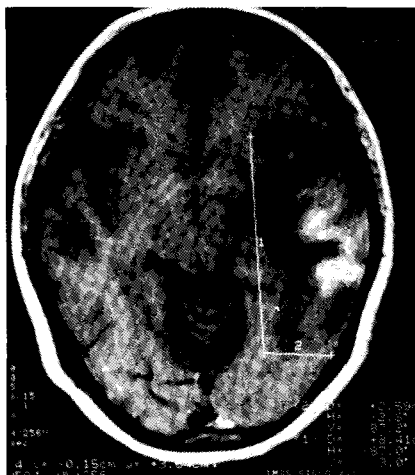


Fig. 166-5. Tomografía axial computada que muestra un astrocitoma de bajo grado de malignidad.

El tratamiento con melatonina (hormona pineal) ha demostrado aumento considerable de la calidad y el tiempo de vida de los pacientes con tumor cerebral, en comparación con aquellos que reciben cuidados generales únicamente en caso de tumores no resecables, primarios o metastásicos.

Mediante el manejo de anticuerpos monoclonales en tumores de origen glial (astrocitomas, glioblastomas) se observa mejoría del enfermo después de seguimiento de un año. No obstante, 56% de los pacientes hasta ahora sometidos a este tipo de terapéutica no mostraron datos de curación. La fototerapia dinámica se emplea en caso de tumores recurrentes, como los meningiomas, con seguimiento estereotáxico, lo que ha logrado reducir el número de recurrencias en el sitio de la extirpación, ya que se produce proliferación de fibras intersticiales en el sitio tratado.

Por último, la radioterapia estereotáxica fraccionada provoca menos efectos adversos que la radioterapia convencional. Se aplica una dosis total de radiación programada dividida en seis dosis mediante un método de liberación focal de radiación de 42 Gy. En los primeros estudios se observó beneficio con series pequeñas de pacientes, por lo que su uso no se ha difundido ampliamente.

NEOPLASIAS INTRACRANEALES ESPECÍFICAS

Glioblastoma multiforme

Es un tumor de origen glial que se caracteriza por ser muy indiferenciado y agresivo, con mal pronóstico. Cuando se logra supervivencia al evento quirúrgico las secuelas son graves. Es el tumor glial más frecuente, y en la literatura se informa una frecuencia de 55 a 75% dentro de su género y de 20% del total de tumores intracraneales. La localización más frecuente es en los hemisferios cerebrales, aunque puede observarse en tallo cerebral, cerebelo y menos a menudo en médula espinal. Se considera el astrocitoma de grado IV por su agresividad e indiferenciación celular.

Predomina en varones con proporción de 2:1 con respecto de las mujeres y su edad promedio de presentación es de los 40 a los 60 años de edad.

Su evolución se caracteriza por infiltración del tejido cerebral vecino con diseminación a meninges y ventrículos cerebrales. Los síntomas son principalmente crisis convulsivas y datos focales, según su localización, que por lo común significan la presencia de hemorragia, necrosis tumoral o edema cerebral rápidamente progresivo que se manifiesta cuando el tumor es mayor de 5 cm de diámetro y comprime estructuras vecinas. El tratamiento de elección es el quirúrgico o la craneotomía abierta. Si el tumor no es resecable se emplean quimioterapia y radioterapia, aunque los resultados con estos métodos no son satisfactorios; en estos casos el pronóstico es adverso, con supervivencia menor de 10% a los dos años.

El glioblastoma multiforme es un tumor de origen glial caracterizado por ser muy indiferenciado y agresivo, con mal pronóstico; es el tumor glial más frecuente

Astrocitoma

Este neuroma constituye 25% de los tumores de origen glial. Su mayor frecuencia es en varones con una relación de 3:1 respecto del sexo femenino y mayor incidencia entre los 20 y los 40 años de edad. Según la clasificación del Instituto de las Fuerzas Armadas de Estados Unidos, los astrocitomas de grados I y II se catalogan como tumores de grados bajo e intermedio de malignidad, y los de grados III y IV como tumores de alto grado de malignidad; estos últimos representan las formas de glioblastoma multiforme ya comentadas anteriormente.

Los astrocitomas son tumores de crecimiento lento y de carácter infiltrativo con tendencia a la formación de cavitaciones; prácticamente son avasculares, todo lo contrario a los glioblastomas

Son tumores de crecimiento lento y de carácter infiltrativo con tendencia a la formación de cavitaciones; prácticamente son avasculares, todo lo contrario a los glioblastomas. Los síntomas iniciales son las crisis convulsivas focales y la cefalea. El tratamiento de elección es la excisión quirúrgica, con alto porcentaje de supervivencia a largo plazo para los grados I y II. La radioterapia concomitante mejora aún más el pronóstico (figs. 166-4 y 166-5).

Oligodendrogliomas

Representan 10 a 15% de los tumores gliales. Son tumores particularmente de los adultos, aunque se ha informado de casos en niños. Su mayor frecuencia es entre los 30 y los 50 años de edad y conforman 5 a 7 % de los tumores intracraneales. La tumoración es avascular, encapsulada y suele tener calcificaciones curvas o circunferenciales que respetan la forma de los giros cerebrales. El sitio de presentación habitual es el lóbulo frontal, cuyo origen es la materia blanca. Es raro observarlos en la fosa posterior y la médula espinal.

En los oligodendrogliomas se observan cambios como las calcificaciones y las cápsulas ya comentadas, así como la ausencia de vasculatura en estudios de contraste con reforzamientos externos y gran edema cerebral

Alrededor de 30% tienen comportamiento agresivo, con abundante sintomatología y secuelas permanentes. Las manifestaciones clínicas iniciales son las crisis convulsivas y los datos de hipertensión intracraneal; cerca de 25% de los enfermos presenta signos focales; el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y la elaboración del diagnóstico es de 28 semanas. En la tomografía se observan cambios, como las calcificaciones y las cápsulas ya comentadas, así como la ausencia de vasculatura en estudios de contraste, con reforzamiento externo y gran edema cerebral.

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica, seguida de sesiones de radioterapia, con lo que se consigue una supervivencia de 71 % a cinco años.

Ependimoma

Es un tumor originado en células ependimarias, pero comparte su origen embriológico con las células gliales; se expresa más claramente cuando hay transformación neoplásica. El sitio de presentación son los ventrículos cerebrales y sus conductos, así como la médula espinal, de preferencia la región lumbosacra en donde alcanza dimensiones de varios centímetros. Puede presentarse a cualquier edad, con predominio en los tres primeros decenios de vida.

El ependimoma es una neoplasia de comportamiento benigno, crecimiento lento y localizado, no encapsulada y de diagnóstico relativamente fácil, ya que se presenta como una masa que obstruye la circulación del líquido cefalorraquídeo y produce rápidamente hidrocefalia

Es una neoplasia de comportamiento benigno, crecimiento lento localizado, no encapsulado y de diagnóstico relativamente fácil, ya que se presenta como una masa que obstruye la circulación del líquido cefalorraquídeo y produce rápidamente hidrocefalia. El tiempo para el diagnóstico es de cuatro semanas a partir de la aparición del primer síntoma, de ordinario cefalea e hipertensión intracraneal. El diagnóstico diferencial se establece con meduloblastomas y astrocitomas, cuando se localizan en fosa posterior y médula espinal. La supervivencia es de 47% al año y de 21% a 10 años después de la cirugía. El tratamiento auxiliar es la radioterapia y la quimioterapia sin que hasta ahora se haya comprobado que mejoran el pronóstico.

Meningioma

Se trata de un tumor benigno que se origina en las meninges (duramadre y aracnoides). Representa 15% de los tumores intracraneales.

Es más común en mujeres, con una relación 2:1 con respecto de los varones. Tiene un pico máximo de incidencia en el séptimo decenio de vida, aunque se puede presentar en sujetos más jóvenes. Se relaciona con delección del cromosoma 22.

Los sitios más frecuentes de localización son la región de Silvio, la superficie parasagital del lóbulo frontal o parietal, el surco olfatorio, el tubérculo sellar y la superficie superior del cerebelo. En raras ocasiones se observan en la médula espinal. El signo característico de estos tumores son las crisis convulsivas focales y secundariamente las generalizadas; hay informes de parálisis espásticas cuando su presentación es frontal o frontoparietal.

Puede diagnosticarse después de 10 a 15 años de evolución de crisis convulsivas; sin embargo, también puede hallarse en estudios de tomografía por motivos no relacionados con el tumor. La hipertensión intracraneal es rara y el diagnóstico se debe a estudios de tomografía axial computada y resonancia magnética (figs. 166-2 y 166-3). Los meningiomas muestran estrecha relación con el tejido óseo; cuando se diseminan a los huesos del cráneo provocan lesiones principalmente blásticas, aunque también líticas, sin que esto implique malignidad.

El tratamiento quirúrgico es curativo a pesar de ser un tumor extremadamente vascular. Las recurrencias no son raras, sobre todo cuando la excisión no es total. Si la lesión no es resecable se emplea radioterapia, sin que esto logre los mismos resultados que la cirugía.

El tratamiento quirúrgico de los meningiomas es curativo a pesar de ser un tumor extremadamente vascular

Linfoma cerebral primario

Corresponde a un linfoma maligno de tipo histiocítico o de células grandes y se origina en cerebro, cerebelo o tallo cerebral; puede ser unifocal o multifocal.

Tiene características infiltrantes, es difícil de distinguir de los gliomas y se disemina por vía hematogena y líquido cefalorraquídeo, aunque se considera que también puede tener diseminación meníngea. El curso clínico es muy parecido al de los gliomas. La mayor parte ocurren en la edad adulta, sobre todo en pacientes con deficiencia de inmunidad celular, como los pacientes con SIDA, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de ataxia-telangiectasia y quienes ingieren fármacos inmunosupresores.

En la tomografía de cráneo y la resonancia magnética se presenta como múltiples lesiones que se refuerzan con medio de contraste a nivel periventricular y principalmente en la sustancia blanca; menos a menudo se presentan como una gran masa en regiones del tallo cerebral o del cerebelo.

Como se trata de un tumor profundo y multicéntrico, la mayor parte de las veces se prefiere realizar el diagnóstico definitivo mediante biopsia estereotáxica. El tratamiento de elección es la quimioterapia con metotrexato solo o en combinación con ciclofosfámda, doxorubicina o vincristina y glucocorticoides, y posteriormente con radioterapia; se logra supervivencia de ocho a 24 meses.

El linfoma cerebral primario corresponde a un linfoma maligno tipo histiocítico o de células grandes y se origina en cerebro, cerebelo o tallo cerebral; puede ser unifocal o multifocal; tiene características infiltrantes y se disemina por vía hematogena y por líquido cefalorraquídeo, aunque también puede hacerlo por vía meníngea

Adenoma hipofisario

Son tumores muy frecuentes y representan 12 a 18% de los tumores intracraneales; se originan en las células normales de la adenohipófisis. Su frecuencia aumenta proporcionalmente con la edad. Hay varias formas de clasificarlos: *a)* de acuerdo con la afinidad tintorial se conocen como cromófbos, acidófilos y basófilos; *b)* por sus dimensiones, en microadenomas (menores de 1 cm) y macroadenomas (mayores de 1 cm de diámetro); *c)* por su forma de crecimiento, en invasivos y no invasivos, y *d)* desde el punto de vista endocrinológico y por las hormonas que producen, en funcionales y no funcionales (cuadro 166-4).

Según las clasificaciones mencionadas, en grandes series de biopsias se ha observado que los adenomas cromófbos (70%), los macroadenomas (85%) y los adenomas funcionales (50 por ciento) son los tumores más frecuentes. Sin embargo, clínicamente lo son los productores de prolactina, pero en hallazgos de biopsias son los productores de hormona del crecimiento. Esta contradicción se explica por el éxito que se tiene en el manejo hormonal de los prolactinomas, los cuales no suelen requerir estudios invasivos ni excisiones quirúrgicas.

Cuadro 166-4. Clasificación de los adenomas hipofisarios

<i>Tipo</i>	<i>Frecuencia (%)</i>	<i>Tipo</i>	<i>Frecuencia %</i>
Productor de hormona del crecimiento	13.7	Oncocitomas y células nulas	25.4
Productor de prolactina	26.4	Mixtos de hormona del crecimiento y prolactina	3.8
Productor de ACTH	14.9	Mamosomatotrópicos	3.0
Activador de células tirotrópicas	0.9	Plurihormonales	2.4
Productor de gonadotropinas	9.5		

En general son tumores de crecimiento lento que provocan síndromes endocrinológicos antes de que se sospeche el tumor. Cuando logran salir de la silla turca pueden comprimir el quiasma óptico y producir alteraciones de la agudeza visual, amaurosis o hemianopsias unilaterales o bilaterales. En los macroadenomas se ha observado afección del seno cavernoso, del tercer ventrículo, del lóbulo temporal y de la fosa posterior.

Mediante estudios especiales con antisueros monoclonales, inmunohistoquímica y microscopía electrónica se puede determinar la hormona contenida en el citoplasma de las células tumorales, y se han descrito datos de plurihormonalidad, con dos o más hormonas.

Alrededor de 70% producen prolactina y sólo 10 a 15% generan hormona del crecimiento y hormona adrenocorticotrópica.

El tratamiento de elección es la excisión quirúrgica por vía transesfenoidal (70 a 80%) y por vía transfrontal (20 a 30%) con resultados favorables en la mayor parte de los casos, aunque las recidivas tumorales no son raras. La radioterapia se usa como auxiliar cuando la excisión no es completa. Lo mismo sucede con la hormonoterapia, necesaria en los pacientes con síndromes clínicos específicos, como amenorrea-galactorrea y enfermedad de Cushing, los cuales no revierten después de la cirugía.

Metástasis cerebrales

Las metástasis constituyen los tumores cerebrales más frecuentes y aparecen en 15% de los pacientes con cáncer sistémico

Constituyen los tumores cerebrales más frecuentes. Aparecen hasta en 15% de los pacientes con cáncer sistémico. Se originan en carcinoma de pulmón (51 %), de mama (9%), riñón (5.3%), aparato genital femenino (3%), recto (2.3%), estómago (2%), tiroides (1.7%), próstata (1.8%) y otras localizaciones (5%); constituyen hasta 19% de tumores primarios desconocidos. Cabe aclarar que los tumores que más provocan metástasis cerebrales son los melanomas; sin embargo, la baja frecuencia de este tipo de tumores hace que no figuren como causa importante de estas lesiones. Las metástasis cerebrales se desarrollan en el seno mismo del parénquima cerebral, esencialmente en los hemisferios cerebrales o del cerebelo, y son muy raros en el tronco cerebral. El aspecto macroscópico es el de nódulo de tamaño muy variable, bien delimitado, distinto del tejido nervioso, lo que puede permitir la enucleación. El edema peritumoral es importante, así como los cambios intratumorales de naturaleza variable, entre ellos necrosis, hemorragia o formación de quistes. Las lesiones en la mayor parte de los casos son múltiples. Las metástasis cerebrales han incrementado su frecuencia al mejorar las expectativas de vida de los pacientes con cáncer sistémico; esto es, que a mayor supervivencia de los pacientes con cáncer de cualquier órgano, dado el avance en el diagnóstico y el tratamiento habrá más metástasis en el sistema nervioso central.

Las manifestaciones clínicas en las metástasis cerebrales son determinadas no sólo por efecto de la masa que ocupa espacio, sino por lesiones cerebrovasculares asociadas al cáncer sistémico

Las manifestaciones clínicas más importantes por su frecuencia son las crisis convulsivas, incluso por arriba de los valores originados por los tumores primarios. Otras menos relevantes son la cefalea progresiva y la debilidad motora. Hasta 10% de los pacientes desarrolla síntomas en ausencia de masa intracraneal localizada mediante tomografía axial, con la posterior evidencia demostrada por resonancia magnética.

Las manifestaciones clínicas son determinadas no sólo por efecto de la masa que ocupa espacio, sino por lesiones cerebrovasculares asociadas al cáncer sistémico, como las mismas crisis convulsivas, la carcinomatosis meníngea, los síndromes paraneoplásicos o las complicaciones del tratamiento del tumor. Las lesiones cerebrovasculares referidas consisten en infartos cerebrales múltiples, tumores encefalopáticos e infartos secundarios o coagulación intravascular diseminada.

TRATAMIENTO

Es importante establecer un diagnóstico preciso para determinar el tratamiento y el pronóstico.

La biopsia tumoral se realiza mediante craneotomía abierta o biopsia estereotáxica guiada por tomografía.

La resección en algunos tumores primarios, como el meningioma, el oligodendroglioma y el astrocitoma de bajo grado situados en hemisferios cerebrales no dominantes tiene carácter curativo. No así en las lesiones múltiples, como en el linfoma cerebral o las metástasis. Sin embargo, la cirugía es de valor en metástasis solitarias, con supervivencia por algunos meses.

El tratamiento inicial, independientemente del procedimiento elegido, debe incluir la atención de problemas neurológicos definidos, como estupor, coma, signos neurológicos focales, datos de hernia transtentorial e hipertensión intracraneal, así como la profilaxis de crisis convulsivas o su control. Dosis de 40 a 60 mg de dexametasona al día o 120 a 200 mg de metilprednisolona, divididas en cuatro o cinco dosis, disminuyen la morbilidad asociada a cirugía. Por lo común se emplean fármacos anticonvulsivos, como difenilhidantoína (400 a 600 mg/día), no sólo como tratamiento, sino de manera profiláctica desde que se establece el diagnóstico de tumor intracraneal. En situaciones poco frecuentes y muy específicas suelen emplearse diuréticos osmóticos o de asa por vía intravenosa, como manitol y furosemida, para paliar el edema cerebral. Se aplican cuando el tumor provoca una catástrofe aguda, como hemorragia o hernia transtentorial aguda.

El tratamiento con dexametazona o metilprednisolona es muy importante independientemente del tratamiento definitivo seleccionado pues no sólo mejora la hipertensión intracraneal sino que mejora el pronóstico posoperatorio

TUMORES DE LA MEDULA ESPINAL

Constituyen hasta 20 % de los tumores del sistema nervioso central y se originan a partir de los mismos tipos de células que los tumores intracraneales. Con respecto a su localización, se clasifican en intramedulares (en el parénquima de la médula espinal) y extramedulares (o intradurales).

Fisiopatología

Los tumores intramedulares más frecuentes son ependimomas, espongiblastomas, astrocitomas y glioblastomas. Los tumores extramedulares son benignos y de desarrollo lento, causan hasta 50% de los casos de compresión medular y su pronóstico es bueno si la resección es temprana. Los tipos más comunes son los meningiomas y el neurinoma que se origina en el nervio raquídeo.

Las lesiones metastásicas representan 13% de los tumores de la médula espinal. Las manifestaciones clínicas se relacionan con la localización y velocidad de crecimiento tumoral y la capacidad de comprimir la médula espinal, sus raíces o de interferir en su riego sanguíneo. El crecimiento rápido de las lesiones produce síntomas motores y sensitivos en días, en tanto que las de crecimiento lento pueden tardar meses o años en provocar la misma alteración.

Los tumores extramedulares también causan síntomas de compresión medular o de sus raíces nerviosas manifestadas por dolor, parestesias, déficit sensitivo por debajo de la lesión y disfunción vesical e intestinal en algunos casos.

A diferencia de los anteriores, los tumores intramedulares presentan déficit sensitivo disociado, con alteración de la sensibilidad térmica y dolorosa (disociación termoalgésica) donde se origina el tumor; conservan la sensibilidad en las columnas posteriores a la lesión.

Los tumores con compresión anterior generan trastornos motores, parálisis con amiotrofia, y un síndrome piramidal subyacente con signos sensitivos tardíos.

Los tumores con compresión posterior causan trastornos de sensibilidad profunda, ataxia pseudotabética y posteriormente un síndrome ataxotabético. Las compresiones lateromedulares originan síndrome de Brown-Séquard; las debidas a tumores cervicales ocasionan cuadriplejía si son altas, y paraplejía si son bajas, con síndrome radicular en miembros superiores.

Los tumores intramedulares más frecuentes son ependimomas, espongiblastomas, astrocitomas y glioblastomas; los extramedulares son benignos y de desarrollo lento, y representan hasta 50% de los casos de compresión medular

Los tumores extramedulares también causan síntomas de compresión medular o de sus raíces nerviosas manifestadas por dolor, parestesias, déficit sensitivo por debajo de la lesión y disfunción vesical e intestinal en algunos casos

En la región lumbosacra generan trastornos esfinterianos y genitales, parálisis flaccida, arreflexia rotuliana con hiperreflexia aquilea y signo bilateral de Babinski. En el sacro causan parálisis flaccida, arreflexia de miembros inferiores, trastornos esfinterianos y en ocasiones un síndrome de cola de caballo, el cual se caracteriza por parálisis de miembros inferiores, abolición del reflejo anal y de Aquiles, trastornos sensitivos (dolor lumbar y en glúteos), trastornos genitourinarios (impotencia, incontinencia o retención urinaria con micción por rebosamiento).

Los estudios de elección para el diagnóstico son la tomografía y la resonancia magnética. La punción lumbar puede brindar información respecto del tumor, como cantidad de proteínas y su celularidad; para el diagnóstico diferencial con lesiones no tumorales se deben considerar las indicaciones precisas y sus contraindicaciones.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la microcirugía en la etapa más temprana posible. Sin embargo, la mayor parte de los tumores intramedulares sólo pueden ser extirpados parcialmente, por lo que el porcentaje de recaídas es elevado. No se ha definido la función de la radioterapia y por lo tanto no se ha difundido su empleo. Los glucocorticoides mejoran temporalmente la función neurológica y son la primera elección en caso de síndrome medular. Hasta ahora no se ha empleado quimioterapia para tumores de médula espinal.

Si se interrumpiera el flujo del líquido cefalorraquídeo o hubiera cavitaciones en el conducto raquídeo pueden usarse catéteres intradurales con derivación externa o peritoneal con buenos resultados como medida paliativa de la sintomatología provocada por la compresión medular, para disminución del dolor y para limitación de las secuelas motoras en este tipo de enfermos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Brant ZM. Imaging of the brain. *Radiology* 1988;166:1.
- Burger P, Scheithauer B. Tumors of neuroglia and choroid plexus epithelium. En: Burger P, Scheithauer B (ed). *Tumors of the Central Nervous System*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1994;25.
- Burger P, Scheithauer B, Vogel FS. *Brain Tumors: Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings*. New York: Churchill Livingstone, 1991;194.
- Félix I. Tumores del sistema nervioso central. En: Félix I. *Atlas de Neuropatología*. 1ª ed. México: Auroch, 1996;XVIII-XIX.
- Kovacs K, Harvath E. Tumors of pituitary gland. En: *Atlas of Tumor Pathology*, Fascicle 21. 2nd series. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1992;57-65.
- Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K, et al. Plurihormonal pituitary adenomas. *Sem Diag Pathol* 1986; 3:69-82.

167 ■ Traumatismo craneoencefálico

*Así sel o J. Villagómez Ortiz
Carlos Lijtzain S.*

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La importancia de este problema estriba en la frecuencia de las lesiones craneales secundarias a traumatismo; baste señalar que hasta 50% de las muertes de origen traumático

Cuadro 167-1. Escala de Glasgow

1. Abertura ocular			
Esponánea	4 puntos	Al dolor	2 puntos
A la orden verbal	3 puntos	Sin respuesta	1 punto
2. Reacción motora			
Obedece órdenes verbales	6 puntos	Flexión anormal (decorticación)	3 puntos
Localiza dolor	5 puntos	Extensión (descerebración)	2 puntos
Flexión de retiro al dolor	4 puntos	Sin respuesta (flaccidez)	1 punto
3. Respuesta verbal			
Conversa y está orientado	5 puntos	Sonidos incomprensibles	2 puntos
Conversa, está desorientado	4 puntos	Sin respuesta	1 punto
Palabras sin sentido	3 puntos		

y más de 60% de las resultantes de accidentes en vehículos motorizados se deben a lesiones de este tipo. Además, es la segunda causa de muerte por enfermedad neurológica y sólo se recuperan funcionalmente 50% de quienes sufren lesión craneal grave.

En los últimos dos decenios, en países desarrollados se ha podido reducir la tasa de mortalidad anual por 100 000 habitantes de 24.6 a 19.3; por otra parte, también ha disminuido hasta 43% el número de accidentes en vehículos motorizados, aunque han aumentado las lesiones por proyectiles de armas de fuego. Las causas más frecuentes se atribuyen a accidentes de tráfico, asaltos y caídas, que a menudo se relacionan con abuso de alcohol o drogas y que afectan predominantemente a la población activa (entre 15 y 30 años). Es importante hacer notar que cuando se trata de traumatismo craneal grave la mortalidad puede ser de 30 a 50% y ésta se relaciona directamente con retraso en la atención, seguramente por aumento de la lesión cerebral secundaria.

Hasta 50% de las muertes de origen traumático y más de 60% de las muertes por accidentes en vehículos motorizados se deben a lesiones de cráneo

Sólo se recupera funcionalmente 50% de quienes sufren una lesión craneal grave

CLASIFICACIÓN

Para evaluar la gravedad existen varias clasificaciones; sin embargo, tal vez la más útil por práctica y que es conocida por la mayoría de los médicos que atienden pacientes con traumatismo sea la relacionada con la escala de Glasgow (cuadro 167-1). En ésta se define la gravedad, y se vigila la evolución y la respuesta al tratamiento. Por tanto, se dice que hay traumatismo craneal grave cuando el paciente tiene puntuación de Glasgow menor que 9 o requiere neurocirugía como consecuencia del mismo, aunque tenga una puntuación mayor; si hay datos de lesión neurológica, como en la contusión, la laceración o el hematoma intracraneal no quirúrgico; si el traumatismo es moderado, con puntuación de 9 a 12, o si el traumatismo de cráneo es menor con puntuación de 13 a 15.

Según el tipo, las lesiones se pueden clasificar como sigue: a) directas por fragmentos óseos o por proyectiles, que dañan directamente al cerebro, y b) por lesiones no penetrantes, pero que también pueden causar rotura de tejido cerebral por cizallamiento de axones y estructuras vasculares por rotura de puentes venosos. También pueden ser lesiones cerradas difusas (cuadro 167-2), cerradas focales (cuadro 167-3) y penetrantes (cuadro 167-4). Desde el punto de vista anatomopatológico, se pueden dividir en focales y difusas (cuadro 167-5).

Lesión neurológica primaria

Se considera así a la producida en el parénquima cerebral al momento del impacto (contusión, hemorragia, laceración, etc.); por tanto, no es modificable y se relaciona con 50% de las muertes producidas en el traumatismo craneoencefálico.

Cuadro 167-2. Lesiones cerradas difusas

Conmoción cerebral	Coma traumático prolongado

Cuadro 167-3. Lesiones cerradas focales

A. CEREBRALES	
Contusión cerebral	Hematoma epidural
Hemorragia parenquimatosa	Hematoma subdural
B. OSEAS	
Fracturas lineales	

Lesión neurológica secundaria

Se refiere a las alteraciones tardías, ya sean sistémicas o intracraneales; pueden atribuirse a la lesión traumática inicial y aumentan 24 a 53% la mortalidad.

Conmoción cerebral

Es la pérdida transitoria del estado de alerta inmediatamente después de un traumatismo cerrado de cráneo, sin lesión demostrable del sistema nervioso central. La recuperación por lo general ocurre en segundos a minutos *ad integrum*, aunque algunos pacientes pueden presentar cefalea, mareo, ansiedad, alteraciones de la memoria o del sueño que pueden persistir por algunas semanas.

Coma traumático prolongado

Es el que dura más de seis horas, secundario a lesión axonal difusa; es la principal causa de coma prolongado postraumático y suele provocar hasta 33% de las muertes en estos pacientes.

Contusión cerebral

Es consecuencia de aceleración y desaceleración del cerebro en la bóveda craneal a consecuencia de traumatismo; es más grave en quienes presentan fractura de cráneo. Puede ser única o múltiple, y la localización más frecuente es en el lóbulo frontal y temporal debido a las características anatómicas del cráneo, en tanto que en fracturas hundidas se localiza en la región cercana a la fractura.

Hemorragia parenquimatosa

La rotura de vasos sanguíneos cerebrales puede producir hemorragia intraparenquimatosa y puede coexistir con una contusión. Su presencia en el lóbulo temporal anterior es riesgosa debido a que el uncus se puede herniar, aun cuando el aumento de la presión intracraneal no sea importante. Representa 40% de las hemorragias cerebrales.

Hematoma epidural

Es la acumulación de sangre entre la tabla interna del cráneo y la duramadre; ocurre en 20% de los casos que cursan con hemorragia cerebral. En la mayor parte es consecuencia de lesión de la arteria meníngea media, en general por fracturas que la laceran;

Cuadro 167-4. Lesiones penetrantes de cráneo

1. Fractura hundida	3. Herida por proyectil de arma de fuego
2. Fracturas expuestas de cráneo	4. Empalamiento

Cuadro 167-5. Lesiones anomalopatológicas cerebrales

A. FOCALES	B. DIFUSAS
Contusiones	Lesión axonal difusa
Avulsiones	Daño cerebral hipóxico
Hematomas	Edema cerebral difuso
Hemorragias	Hemorragia petequial múltiple
Hemorragia subaracnoidea	

pocas veces es resultado de rotura de un lago venoso o del seno dural. Se debe sospechar en pacientes con alteración del estado de alerta o de las pupilas, o con parálisis del hemilcuerpo CONtralateral a la lesión.

El hematoma subdural y el epidural causan parálisis y alteraciones pupilares contralaterales, además de los trastornos de conciencia

Hematoma subdural

Es la acumulación de sangre debajo de la duramadre y por encima de la aracnoides; es consecuencia de rotura de puentes venosos. Se produce hasta en 20% de los casos.

Fracturas

Las fracturas de la bóveda craneal son frecuentes, aunque su presencia no indica que haya lesión en el cerebro, y por lo contrario su ausencia no descarta lesión grave al sistema nervioso central. Pueden orientar a la localización del daño cerebral y todo paciente con fractura de cráneo debe ser hospitalizado para estudio y observación. Las fracturas lineales no hundidas en general no requieren tratamiento específico.

Fracturas hundidas

La gravedad depende de la profundidad y sitio de la lesión, ya que pueden requerir tratamiento quirúrgico urgente y se debe tener especial atención en la terapéutica de las complicaciones, como crisis convulsivas.

Fracturas expuestas

En éstas hay exposición de la masa encefálica y requieren cirugía de urgencia.

Heridas por proyectil de arma de fuego

Por lo general son lesiones muy graves, ya que además de la lesión producida en forma directa existe la generada por la velocidad del proyectil.

FISIOPATOLOGIA

El cráneo es un compartimento rígido que contiene tres estructuras principales: parénquima cerebral (80%); líquido cefalorraquídeo (15%); sangre (5 por ciento).

El volumen total del contenido intracraneal debe permanecer constante; sin embargo, cuando aumenta cualquiera de ellos por lesión (hemorragia, obstrucción del sistema ventricular, edema cerebral, etc.) se incrementa la presión intracraneal. Según la doctrina de Monroe-Kellie, esto disminuye otro de los componentes con fines compensatorios para tratar de mantener la presión intracraneal en límites normales (< 15 mmHg). Lo primero que sucede es desplazamiento del líquido cefalorraquídeo hacia el espacio subaracnoideo, y posteriormente de sangre venosa a la circulación sistémica y compresión

Hasta 60% de los pacientes comatosos tienen presión intracraneal > 20 mmHg

de tejido cerebral; si se continúa con presión intracraneal alta, ocurrirá disminución del flujo sanguíneo cerebral y finalmente hernia cerebral. La redistribución del líquido cefalorraquídeo y de la sangre venosa puede tener poca repercusión, pero el flujo sanguíneo cerebral disminuido y la hernia causarán isquemia cerebral y lesión.

Hasta 33% de los pacientes con traumatismo grave de cráneo suelen tener presiones intracraneales superiores a 20 mmHg, lo cual es considerado por algunos como el umbral para decidir intervención quirúrgica. También se ha observado que los pacientes comatosos tienen presiones intracraneales superiores a 20 mmHg hasta en 60% de los casos.

Por otra parte, es necesario mantener una buena presión de perfusión cerebral, para lo cual un buen indicador es la presión arterial media en caso de que la presión venosa central o la presión intracraneal fuese normal o baja. Cuando alguna de éstas se halla elevada, lo correcto es obtenerla al sustraer la presión intracraneal de la presión arterial media, para lo cual se recomienda mantener la presión de perfusión cerebral por lo menos en 60 mmHg, ya que las presiones por debajo de 50 mmHg se asocian a isquemia y pueden aumentar la lesión cerebral secundaria.

DIAGNOSTICO

Fundamentalmente, el diagnóstico suele ser clínico y la evaluación que debe realizarse en un paciente que sufre traumatismo craneoencefálico debe seguir una metodología bien definida. Se iniciará mediante obtención de los datos más relevantes sobre el mecanismo de la lesión, estado médico anterior de la víctima, intoxicación con alcohol o drogas y por otras causas, seguido de exploración meticulosa ordenada con la finalidad de llegar a una sospecha clínica aproximada.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Los estudios de apoyo diagnóstico incluyen radiografías simples de cráneo, útiles para detección de fracturas y cuerpos extraños, y para su localización. Cuando se trata de traumatismo grave no deben obviarse las radiografías de columna cervical. La tomografía axial computada está indicada de acuerdo con la gravedad del traumatismo, y deberá efectuarse de nuevo en término de 24 a 72 horas o después de siete días dependiendo de la evolución clínica. La resonancia magnética es de utilidad en pacientes con lesión grave, sobre todo para demostrar hemorragias puntiformes, lesión axonal difusa, así como lesiones del tallo cerebral. Es importante señalar que se deben tomar las medidas diagnósticas necesarias para descartar lesiones en otros niveles, pues se estima que al menos 50% de los pacientes con traumatismo grave de cráneo tienen otra lesión traumática; por ejemplo, 29% en tórax, 17% en abdomen y 6% en columna.

Se efectuará observación en la unidad de cuidados intensivos durante 24 a 36 horas de pacientes con enfermedad intracraneal demostrable (desplazamiento lateral de 7 mm de la hipófisis o de la línea media, cierre de las cisternas basales, etc.); de individuos con signo de Glasgow menor de 9, y de quienes se hallen en la escala de 9 a 12; para cuidados posoperatorios de craneotomía por traumatismo (excepto cuando la cirugía se haya realizado para elevación de fractura hundida sin afección dural); de pacientes que requieran vigilancia de la presión intracraneal (aunque sea controvertida, se recomienda en todo traumatismo grave de cráneo), así como de sujetos con anormalidades fisiológicas o anatómicas significativas.

No se debe olvidar que el enfermo con hipotensión persistente y bradicardia puede tener lesión de la médula y la tríada de Cushing (bradicardia, bradipnea e hipertensión) como resultado de la misma hipertensión intracraneal.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial del paciente lesionado consiste en el ABC de la reanimación. En los casos de traumatismo grave estará indicada la ventilación controlada y se tendrá

especial cuidado en lesiones cervicales, las cuales ocurren en 5 a 10% de los casos; también se evitará la broncoaspiración en caso de estómago lleno. Se deben excluir fármacos para sedación que aumenten la presión intracraneal. Se dispondrá de adecuada selección para cirugía temprana en caso necesario. Es importante mantener un adecuado flujo sanguíneo cerebral, lo cual se consigue mediante buena presión arterial media y disminuyendo la presión intracraneal:

Medidas generales

Consisten en lo siguiente:

- Elevación de la cabeza a 30 grados en la línea media.
- Prevención de la agitación (analgésia, sedación, relajación).
- Prevenir el reflejo de la tos (lidocaína, 1 mg/kg por vía intravenosa al momento de aspirar secreciones).
- Mantener la homeostasis (evitar hipertermia, hipoxemia, deshidratación, alteraciones electrolíticas, hiperglucemia, crisis convulsivas).
- Vigilancia arterial para valorar en forma continua los determinantes del flujo sanguíneo cerebral (O_2 , CO_2 , presión de perfusión cerebral).

Entre las medidas generales de tratamiento se hallan: elevación de la cabeza de 30° en la línea media; prevención de la agitación; prevención del reflejo de la tos; mantener la homeostasis, etcétera

Tratamiento del edema cerebral y de la hipertensión intracraneal

Se empieza con hiperventilación; en la actualidad se recomienda mantener la $PaCO_2$ alrededor de 30 mmHg, y de esta manera reducir la presión intracraneal al disminuir el diámetro de los vasos. No es aconsejable disminuir la $PaCO_2$ debajo de este límite, pues ocurre vasoconstricción tan intensa que agrava la isquemia, aumenta la lesión neuronal secundaria y su efecto puede durar entre seis y 24 horas.

El tratamiento del edema cerebral y de la hipertensión intracraneal consiste en hiperventilación, así como deshidratación y osmotherapia

Después se continuará con deshidratación y osmotherapia. Con estas medidas se obtiene control en 80% o más de los pacientes. La utilidad de esta medida estriba en que la deshidratación disminuye la presión intracraneal y puede mantenerse por largos periodos, en tanto que la distensibilidad (*compliance*) intracraneal vuelve a la normalidad.

Se recomienda manitol en dosis inicial de 0.5 a 1 g/kg, lo que reduce la presión intracraneal en plazo de 10 a 20 min, y de 0.25 a 0.5 g/kg cada cuatro a seis horas para dosis de sostén; tiene como ventaja que disminuye la viscosidad sanguínea, puede elevar el flujo sanguíneo cerebral sin aumentar la presión intracraneal en algunos pacientes, y también tiene efecto antioxidante y puede ser utilizado en infusión continua, aunque con menos eficacia. Se deben vigilar los electrolitos y la osmolaridad; se recomienda mantenerla entre 310 y 320 mosm/litro.

Para el mismo fin se pueden utilizar diuréticos de asa del tipo de la furosemida en dosis de 1 a 2 mg/kg en bolo intravenoso, con lo cual se disminuye el riesgo de aumento de la presión intracraneal por rebote, por lo que se considera como terapéutica auxiliar a la osmótica.

El uso de esteroides en el traumatismo craneal no ha demostrado efectos benéficos, y por lo contrario puede incrementarse la lesión cerebral, por lo que no deben usarse. El coma barbitúrico sólo está indicado como última medida terapéutica para control de la presión intracraneal cuando no se ha tenido éxito con otras medidas, y aun en esta situación su uso es controvertido.

El uso de esteroides en el traumatismo craneal no ha demostrado efectos benéficos, y por lo contrario puede incrementar la lesión cerebral

La terapéutica con moduladores de los canales del calcio, neurotransmisores colinérgicos, neurotransmisores excitatorios (que en exceso son neurotóxicos), glutamato y aspartato, así como antioxidantes pudiera tener indicaciones futuras, pues al parecer ha habido resultados prometedores en modelos de experimentación.

COMPLICACIONES

Se deben tratar las complicaciones, como diabetes insípida, secreción inapropiada de hormona antidiurética, hipovolemia, hiperglucemia, estado de choque, neumonía y otros más.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Adams JH, Graham DI, Murray LS, et al. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: An analysis of 45 cases. *Ann Neurol* 1982; 12:557.
- Chesnut RM, Prough DS. Critical care of severe head injury. *New Horizons. The Science and Practice of Acute Medicine* 1995;3:365.
- Flannery AM. Head trauma. *En: Parrillo JE (ed). Current Therapy in Critical Care Medicine*. St. Louis: CV Mosby, 1997;301.
- Geisler FH. The head injury patient. *En: Siegel JH. Trauma; Emergency Surgery and Critical Care*. New York: Churchill Livingstone, 1987;919.
- Kirland LL, Wilson GL. Efectos extracraneales de la lesión cerebral aguda. *En: Veremakis C, Kirby RR, Taylor RW (ed). Cuidados Intensivos. Temas Actuales (Reanimación después de Lesión Cerebral Aguda)*. México: McGraw-Hill Interamericana. 1991;293.
- Montine TJ, Vandersteenhoven JJ. Prognostic significance of intracranial hypertension. *Neurosurg* 1994;11(2):150.
- Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: Management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995;83:949.
- Strum DP. Trauma critical care. *En: Pinsky MR, Dhainaut JF (ed). Pathophysiologic Foundations of Critical Care*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993;789.

168 ■ Neuropatías

Asisclo J. Villagómez Ortiz
Jesús R. García Flores

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de los nervios periféricos son frecuentes y su relación con enfermedades sistémicas es común, por lo que su conocimiento y distinción clínica son de gran trascendencia en la práctica del médico internista.

Las manifestaciones clínicas pueden ser sensitivas, motoras, o ambas, aunque hay patologías en que puede predominar o sólo afectar una de ellas.

Las alteraciones sensitivas suelen distribuirse en el área de influencia del nervio, y lo mismo ocurre para las alteraciones motoras cuando se trata de la afección de un solo nervio (mononeuropatía), o afectar segmentos corporales, de ordinario las extremidades inferiores en caso de polineuropatías.

FISIOPATOLOGÍA

Puede decirse que los nervios periféricos simplemente están compuestos por innumerables axones cuyos cuerpos celulares se encuentran en la médula espinal o en los ganglios de los nervios autonómicos o vegetativos; estos axones pueden estar cubiertos de manera concéntrica por las células de Schwann, que les proporcionan una recubierta lipoproteínica denominada mielina, la cual les brinda la capacidad de conducir un estímulo a mayor velocidad.

Los axones tienen múltiples funciones, una de ellas particularmente importante, es decir, el transporte de nutrientes y neurotransmisores desde el soma a la terminación axónica y de ésta al soma; el primer caso se denomina flujo axónico anterógrado y el segundo flujo axónico retrógrado, lo cual explica las alteraciones que se producen en la neurona cuando se afecta cualquiera de las dos estructuras.

Las enfermedades que interrumpen la vaina de mielina alteran de tal modo las propiedades conductoras del axón, que la propagación del impulso nervioso se vuelve

Las neuropatías son un síndrome clínico producido por lesión de los nervios periféricos que ocasiona reducción de la fuerza muscular, alteración de la sensibilidad y disminución o pérdida de reflejos de estiramiento muscular

mucho más lenta o se bloquea en las áreas donde se pierde la mielina (desmielinización). Por otro lado, las enfermedades que afectan el axón repercuten fisiológicamente en el tiempo de conducción, y las que alteran el axón y la mielina modifican ambas funciones.

Las necesidades metabólicas del axón se satisfacen ampliamente mediante el transporte de proteínas, lípidos complejos y neurotransmisores por los flujos axónicos anterógrado y retrógrado que se efectúan en el interior de estructuras tubulares diminutas intraaxónicas denominadas microtúbulos.

La interrupción del axón degenera su segmento distal (degeneración walleriana); un trastorno primario de la función del cuerpo celular puede tener su primer efecto en la porción terminal del axón (fenómeno de muerte retrógrada). Ambas formas de degeneración axonal causan insuficiencia en la transmisión nerviosa del impulso, lo que ocasiona alteraciones sensitivas, cambios tróficos en el músculo o ambos fenómenos.

La velocidad de conducción del impulso nervioso en la porción axónica de una neurona es directamente proporcional al diámetro de la fibra mielinizada, que a su vez está condicionada por el número de "vueltas" que dé la célula de Schwann, de tal manera que a más vueltas, más gruesa la fibra nerviosa y también será mayor la velocidad de conducción.

La degeneración de las células de Schwann ocasiona desmielinización segmentaria que retarda la velocidad de conducción nerviosa y la dispersión temporal de los impulsos nerviosos.

A partir de los conceptos anteriores, puede concluirse que las alteraciones de los nervios periféricos suelen clasificarse como sigue: de acuerdo con las alteraciones morfológicas, en neuropatías desmielinizantes, axonales o mixtas; de acuerdo con sus manifestaciones clínicas, en neuropatías motoras, sensitivas o mixtas.

La degeneración de las células de Schwann ocasiona desmielinización segmentaria que retarda la conducción nerviosa y ocasiona dispersión temporal de los impulsos nerviosos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas distintivas de los trastornos de los nervios periféricos son disminución de la fuerza muscular con distribución típica relacionada con los troncos nerviosos afectados; alteraciones de la sensibilidad que pueden manifestarse por zonas de hipoestesias, hiperestesias o disestesias, y disminución de los reflejos de estiramiento muscular. Estas manifestaciones pueden ser acompañadas de alteraciones autonómicas, como hipotensión ortostática, modificaciones en el hábito intestinal o anomalías pupilares. Es importante subrayar que en estos trastornos es excepcional la pérdida de control de esfínteres (excepto en las lesiones de los nervios pélvicos), por lo que su presencia debe considerarse un problema del sistema nervioso central (particularmente medular). Un punto anatómico de máxima relevancia en las manifestaciones clínicas es que los troncos nerviosos más largos suelen afectarse con mayor prontitud e intensidad, por lo que de ordinario las primeras manifestaciones clínicas son en miembros inferiores y obviamente en las porciones más distales de los miembros.

Por otro lado, desde el punto de vista clínico, las neuropatías se dividen en *mononeuropatías*, cuando es afectado un solo tronco nervioso, y en este caso los trastornos traumáticos son la causa más frecuente; *polineuropatías*, en las cuales la afección es bilateral y simétrica, y aquí deben considerarse problemas hereditarios, carenciales, metabólicos, tóxicos y paraneoplásicos; y la *mononeuropatía múltiple*, en la que varios troncos nerviosos están afectados pero no en forma simétrica; si es así, deben considerarse la poliarteritis nodosa y la intoxicación por plomo. No debe olvidarse que los pares craneales III al XII son estructuralmente nervios periféricos, por lo que pueden ser afectados por estas anomalías, pero también recuérdese que pueden ser afectados por trastornos en la base del cráneo, como aracnoiditis o tumores.

CLASIFICACIÓN

Las clasificaciones siempre resultan difíciles e insuficientes, y la de neuropatías no es la excepción a la regla. Entre los intentos al respecto, se ha concluido que de acuerdo con las alteraciones anatomopatológicas son axonales, desmielinizantes y mixtas; desde el

punto de vista clínico son sensitivas, motoras y mixtas, y hay clasificaciones etiológicas que resultan muy extensas debido a la multiplicidad de posibilidades (cuadro 168-1). De cualquier modo, aún es un reto encontrar las causas de aquellas cuyo origen no resulta obvio (30 a 40% de ellas) y las cuales se clasifican como idiopáticas.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El diagnóstico de las neuropatías es fundamentalmente clínico. Los métodos auxiliares siempre deben ser complementarios y con una clara orientación. Entre ellos se incluyen la electromiografía y las mediciones de velocidad y latencias del nervio periférico, tanto sensitivas como motoras. La electromiografía por lo regular revela datos de desnervación caracterizados por actividad espontánea y potenciales de mayor voltaje de los músculos afectados. La velocidad de conducción nerviosa se altera en las neuropatías desmielinizantes y la latencia en las fundamentalmente axonales. La electromiografía también puede diferenciar las neuropatías fundamentalmente motoras, sensitivas o mixtas; sin embargo, esto sólo orienta en términos clinicopatológicos para ayudar al médico en el arduo proceso de encontrar la causa. En la mayor parte de los protocolos diagnósticos se realizan estudios metabólicos sistemáticos para ayudar al clínico en el proceso etiológico; éstos incluyen glucosa, urea, Ca, P, Mg; pruebas de función hepática y tiroidea; determinación de vitaminas B₁, B₆, B₁₂ y ácido fólico; determinación de metales o productos tóxicos de manera racional. No hay que olvidar que la lista de fármacos capaces de producir neuropatías es muy extensa, por lo que esto debe tomarse en cuenta antes de realizar irracionalmente todas las pruebas.

Finalmente, en el protocolo diagnóstico de estos enfermos debe integrarse la búsqueda de padecimientos infecciosos, como la lepra y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

TRATAMIENTO

El tratamiento se divide en dos puntos fundamentales: sintomático y etiológico.

En el tratamiento sintomático se considera que, sobre todo en los problemas crónicos (como en la neuropatía diabética), con mucha frecuencia el dolor suele ser intenso e incapacitante. Los analgésicos son ineficaces, por lo que suelen obtenerse buenos resultados con el uso de *neuromoduladores*, como la carbamazepina, la oxcarbamazepina y la gabapentina, los antidepresores tricíclicos, la difenilhidantoína y las fenotiazinas solas o combinadas. En virtud de que las alteraciones motoras deben ser atendidas

Cuadro 168-1. Clasificación etiológica de las neuropatías

METABOLICAS	CARENCIALES	NEUROPATÍAS HEREDITARIAS
Diabetes	Vitamina B ₁	Atrofas musculares peroneas
Uremia	Vitamina B ₆	tipos I y II
Insuficiencia hepática	Vitamina B ₁₂	Neuropatías sensitivas
Hipotiroidismo e hipertiroidismo	Acido fólico	tipos I, II y III
Acromegalia	INFECCIOSAS	OTRAS
Porfiria	Lepra	Polineuropatía del paciente en
Hipofosfatemia	Herpes	estado crítico
TOXICAS	VIH	Asociada a neoplasias
Alcohólica	Enfermedad de Lyme	Envenenamiento por ciguatera
Fármacos	INMUNITARIAS	Policitemia vera
Difteria	Poliarteritis nudosa	Mieloma múltiple
Organofosforados	Lupus	
Acilamida	Vasculitis	
Plomo	Paraneoplásicas	
Arsénico	Gammopatía monoclonal	
Mercurio		
Oro		

pronto para evitar deformidades permanentes, la medicina física tiene una función preponderante.

El tratamiento etiológico está encaminado a la causa, el control de la glucemia, la suspensión de tóxicos (fármacos, metales, etc.), la corrección de estados carenciales y la diálisis, según sea el caso y el apropiado juicio clínico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Alvarez M. Polineuropatías y mononeuropatías. *En*: Rodes-Teixidor J, Guardia MJ (ed). Medicina Interna. España: Masson, 1997; 1983.
- Castro MG. Neuropatías asociadas a enfermedades sistémicas. *En*: García S, Ramlro M (ed). Temas de Medicina Interna (Enfermedades de Nervio y Músculo). México: McGraw-Hill Interamericana, 1999; 83.
- Dyck JP. Diseases of peripheral nerves. *En*: Engel AG, Franzini-Armstrong C (ed). Myology. 2nd international ed. New York: McGraw-Hill; 1994; 1870.
- Erazo VA, Ocampo LR. Neuropatías y miopatías relacionadas con el cáncer sistémico y su tratamiento. *En*: García S, Ramlro M (ed). Temas de Medicina Interna (Enfermedades de Nervio y Músculo). México: McGraw-Hill Interamericana, 1999; 181.
- Fauci AS, Katz P, Haynes BF. The spectrum of vasculitides. Clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978;89:660.
- Juárez R, Ramlro M. Neuropatía diabética. *En*: García S, Ramlro M (ed). Temas de Medicina Interna (Enfermedades de Nervio y Músculo). México: McGraw-Hill Interamericana, 1999; 73.
- Martin C, Hughes R. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997;62:310.

169 ■ Síndrome de Guillain-Barré

*Asisclo J. Villagómez Ortiz
Mario C. Hernández Yáñez*

DEFINICIÓN

El síndrome de Guillain-Barré, también conocido como polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o polirradiculoneuritis posinfecciosa, se caracteriza por desmielinización aguda de las raíces motoras. Es un cuadro agudo, monofásico, que se manifiesta clínicamente por debilidad muscular progresiva, más bien ascendente; en la actualidad es la causa más frecuente de parálisis generalizada aguda.

Es un síndrome caracterizado por desmielinización aguda del nervio periférico que se manifiesta clínicamente por debilidad muscular progresiva; es la causa más frecuente de parálisis generalizada aguda

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En Estados Unidos y Europa, este trastorno se presenta con una frecuencia que varía de 0.4 a 1.7 casos por cada 100 000 personas al año. La incidencia es semejante en todo el mundo, aunque también es influida por los criterios diagnósticos utilizados. La enfermedad puede presentarse a cualquier edad, aunque afecta predominantemente a adultos jóvenes, y tiene distribución cosmopolita. Alrededor de 25 % de los casos se complica con insuficiencia respiratoria. Es una de las causas neurológicas más frecuentes de ingreso a las unidades de cuidados intensivos. Casi 25% de los casos requiere ventilación mecánica y en la actualidad se asocia a mortalidad que varía entre 1 y 5 por ciento.

Alrededor de 25% de los casos se relaciona con insuficiencia respiratoria y su mortalidad oscila en la actualidad entre 1 y 5%

CAUSAS

En más de 50% de los casos (algunos señalan sólo 33%) hay antecedentes recientes de un cuadro infeccioso agudo, por lo regular gastrointestinal o de vías respiratorias supe-

riores, que se manifiesta clínicamente por elevación de los títulos de anticuerpos. Entre los gérmenes más encontrados están *Helicobacter jejuni*, *Yersinia*, virus de la hepatitis A, *Mycoplasma pneumoniae*, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. Algunos casos se han relacionado con otras entidades bien definidas, como mononucleosis infecciosa, exantemas agudos, enfermedad de Hodgkin y otras enfermedades malignas, embarazo e intervenciones quirúrgicas; esto por lo general el mes posterior al procedimiento operatorio. La relación con el virus de la inmunodeficiencia adquirida es una situación claramente aceptada, por lo que siempre será un punto a considerar en pacientes con estos signos neurológicos.

FISIOPATOLOGIA

Se han implicado factores inmunitarios de tipo humoral y celular, y casi en 50% de los pacientes hay antecedentes de un cuadro infeccioso respiratorio o gastrointestinal como fenómeno que ocasiona una respuesta inmunológica

Se desconoce la causa de la enfermedad, aunque se han implicado factores inmunitarios de tipo humoral y celular. Casi la mitad de los pacientes tiene antecedentes de un cuadro infeccioso viral de vías respiratorias o sistema gastrointestinal. Se ha sugerido que esto es un fenómeno que da lugar a una respuesta inmunológica, la cual por un mecanismo de mimetismo molecular afecta a la mielina del sistema nervioso periférico.

Se han descubierto los siguientes cambios en los enfermos con síndrome de Guillain-Barré:

- Destrucción de la mielina de pares craneales y nervios periféricos, mediada inmunológicamente
- Daño temprano de la mielina, mediado humoralmente
- Daño axonal de grado variable que se relaciona inversamente con el grado de recuperación
- Potenciales de acción muscular reducidos que producen bloqueo de conducción, por lo general reversible en etapa temprana

Aunque la desmielinización de pares craneales es común, no se ha detectado afectación del sistema nervioso central.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La debilidad muscular arrefléxica de miembros inferiores, simétrica y ascendente, es la forma clínica peculiar del padecimiento; las formas de presentación atípica deben hacer sospechar un problema sistémico asociado

Las manifestaciones de disautonomía varían desde taquicardia sinusal, extrasístoles auriculares o ventriculares y bradiarritmias hasta fibrilación ventricular o variaciones en el tono muscular con paroxismos hipertensivos, hipertensión sostenida o hipotensión

La manifestación característica es la debilidad muscular arrefléxica de miembros inferiores, simétrica y ascendente, aunque en algunos casos puede iniciar en miembros torácicos o incluso en la cara; estas presentaciones clínicas atípicas son poco frecuentes y siempre deben hacer sospechar un problema sistémico relacionado.

La debilidad se establece en un lapso de tres a 21 días y no remite sino hasta que alcanza el pico o debilidad máxima, a la que le sigue una meseta de tiempo variable. Los pacientes que presentan evolución fulminante con cuadriplejía e insuficiencia respiratoria en dos a cuatro días (la cual ocurre en la mayor parte de los casos en las dos primeras semanas de la enfermedad) constituyen el menor número de casos y son de mal pronóstico; algunos investigadores señalan que obedece a lesión axonal aguda y sin mucha inflamación de los nervios. Este grupo de pacientes a menudo se relaciona con manifestaciones de disautonomía y su recuperación se prolonga, la cual suele ser incompleta.

Al principio de la enfermedad puede haber síntomas sensitivos leves que se manifiestan por leve disminución de la sensibilidad o parestesias, y en algunos casos tal vez haya dolor muscular que empeora durante la noche. Algunas variantes clínicas incluyen parálisis descendente que inicia con afectación bulbar (variante de Miller-Fisher) o patrones de debilidad difusa. Las manifestaciones de disautonomía, que varían desde taquicardia sinusal, extrasístoles auriculares, ventriculares y bradiarritmias hasta fibrilación ventricular o variaciones en el tono muscular con paroxismos hipertensivos, hipertensión sostenida o hipotensión, además de las complicaciones de la ventilación mecánica (atelectasias, neumonías, barotraumatismo, etc.), son con mucho la causa más frecuente de muerte en estos pacientes. También se ha observado íleo, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética e hiperhidrosis. La recuperación completa es la regla, aunque hasta 15% de los pacientes queda con déficit residual y 5% de los sobrevivientes, con incapacidad grave.

DIAGNOSTICO

Fundamentalmente es clínico; la característica es la parálisis ascendente, seguida de un proceso infeccioso agudo gastrointestinal o respiratorio. En el líquido cefalorraquídeo ocurre elevación de proteínas sin pleocitosis, lo que se denomina disociación albuminocitológica, patrón que se manifiesta después de siete a 10 días de evolución de la enfermedad. Los estudios electrofisiológicos mostrarán desmielinización y tienen utilidad pronóstica, como en los casos de degeneración axonal, la que indica lesión grave y mal pronóstico.

El diagnóstico es clínico y lo característico es la parálisis ascendente; en el líquido cefalorraquídeo hay elevación de proteínas sin pleocitosis; los estudios electrofisiológicos muestran desmielinización y tienen utilidad pronóstica.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se debe hacer diagnóstico diferencial con poliomyelitis, difteria, botulismo, intoxicación por metales pesados y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, lo cual puede producir una neuropatía desmielinizante similar al síndrome de Guillain-Barré. Es importante señalar que cuando la enfermedad inicia, las manifestaciones clínicas pueden ser sutiles y se puede confundir la enfermedad con un problema o evento neurótico si no se tiene suficiente experiencia.

TRATAMIENTO

Medidas generales

Es importante mantener un buen estado hidroelectrolítico y nutritivo, así como el control de procesos infecciosos agregados, fisioterapia pulmonar y psicoterapia de apoyo, pues con frecuencia se observan estados depresivos.

Medidas farmacológicas

La piedra angular del tratamiento de estos pacientes, fundamentalmente en las formas graves, es la plasmaféresis; se recomienda durante cinco días consecutivos, y después de una a dos sesiones por semana se continúa durante tres semanas para evitar las recaídas. Una alternativa útil, con eficacia semejante, es la administración de inmunoglobulina humana en dosis de 400 mg/kg/día durante cinco días. Con ambas medidas farmacológicas se acorta la duración y gravedad de la enfermedad, aunque son altamente costosas; sin embargo, el beneficio supera el costo si se considera la disminución de estancia hospitalaria, de la gravedad de la enfermedad y de las complicaciones.

Es fundamental el uso de plasmaféresis en las formas graves; una alternativa útil, con eficacia semejante, es la administración de inmunoglobulina humana, lo que acorta la duración y gravedad de la enfermedad, aunque ambas medidas son muy costosas.

Un aspecto controvertido en la terapéutica del síndrome de Guillain-Barré es el uso de esférices, y la tendencia actual es que deben asociarse a recambio plasmático; la metilprednisolona en dosis altas (bolos de 500 a 1 000 mg al día por cinco días) es el único fármaco de este grupo que pudiera tener alguna utilidad en este padecimiento.

Además, se deben usar medicamentos apropiados para tratar arritmias, hipotensión o hipertensión arterial; si estas dos últimas tienen presentación paroxística, lo recomendable son fármacos de acción corta, como nitroprusiato sódico, esmolol, dopamina y otros más, según sea el caso. Si se trata de asistolia, la alternativa de manejo será el marcapaso cardíaco.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Borel H. Intensive management and treatment of severe Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med* 1993;21:423.
- Dyck PJ. Diseases of peripheral nerves. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C. *Myology*. 2nd international ed. New York: McGraw-Hill, 1994;1870.
- López HM. Inmunoterapia en el tratamiento de las enfermedades neuromusculares. En: García S, Ramlro M (ed). *Temas de Medicina Interna (Enfermedades de Nervio y Músculo)*. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999;151.

Menchaca SA, Villagómez OA y Ramlro M. Síndrome de Guillain-Barré y polirradiculopatía desmielinizante crónica. *En: García S, Ramlro M (ed). Temas de Medicina Interna (Enfermedades de Nervio y Músculo). México: McGraw-Hill Interamericana, 1999; 119.*

Ropper H. Intensive care of acute Guillain-Barré syndrome. *Can J Neurol Sci* 1994;89:523.

The Ducht Guillain-Barré Syndrome Group. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high dose immune globulins combined with methylprednisolone. A pilot study. *Ann Neurol* 1994;35:749.

170 ■ Enfermedad vascular cerebral

Manuel Ramlro H.

David I. Santiago Antonio

Fernando Lavalle

INTRODUCCIÓN

Aunque la enfermedad vascular cerebral es poco frecuente en la atención primaria, constituye la afección neurológica que obliga a más ingresos hospitalarios

Las enfermedades vasculares del sistema nervioso son procesos muy frecuentes; la mayor parte afectan al encéfalo y es raro el trastorno medular. Un gran porcentaje de enfermedades neurológicas que el médico debe diagnosticar y tratar obedece a trastornos vasculares encefálicos, muchos de ellos de tipo arterial. Aunque la enfermedad vascular cerebral es poco frecuente en la consulta externa y en la atención primaria, comparada con las cefaleas y el vértigo, constituye la afección neurológica que obliga a más ingresos hospitalarios por su gravedad e incapacitación.

DEFINICIÓN

La enfermedad vascular cerebral consiste en la presentación de síntomas y signos que son consecuencia de déficit neurológico focal secundario al daño vascular; por lo general es de presentación aguda (minutos u horas) y casi nunca es subaguda (pocos días).

CLASIFICACIÓN

La enfermedad vascular cerebral puede ser de origen arterial o venoso. La forma más frecuente es de tipo arterial, y se clasifica en isquémica y hemorrágica (cuadro 170-1).

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad vascular cerebral isquémica se divide en: isquemia cerebral transitoria e infarto cerebral; este último se subdivide en aterotrombótico y embólico. Cuando la oclusión trombótica afecta a pequeñas arterias (perforantes) se produce el infarto de tipo lacunar.

Las hemorragias se clasifican en intracerebrales o parenquimatosas y subaracnoideas.

La trombosis venosa, en especial la del seno longitudinal superior, es frecuente en varias circunstancias.

Cuadro 170-1. Clasificación clínica de la enfermedad vascular cerebral

Isquémica	Hemorrágica
Isquemia cerebral transitoria	Intracerebral o parenquimatosa
Infarto cerebral	Subaracnoidea
Aterotrombótico	Trombosis venosa
Embólico	
Lacunar	

Hay otras clasificaciones propuestas por diversas escuelas de neurología, pero una de ellas depende de la causa y del sitio de lesión.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La enfermedad vascular cerebral constituye la tercera causa de muerte y la que produce mayor número de incapacidades físicas. La incidencia aumenta en forma lineal con la edad y afecta más al varón que a la mujer, sobre todo antes de los 55 años de edad, con una proporción de 1:0.33 para todas las edades. La incidencia mundial durante el tercero y el cuarto decenios de vida es de tres casos por cada 10 000 habitantes por año. En contraste, entre el octavo y el noveno decenios la incidencia es hasta de 300 casos por cada 10 000 habitantes por año.

Se estima que 80% de los casos es de origen isquémico y 20% hemorrágico. La isquemia cerebral transitoria constituye entre 11 y 19% de los pacientes con enfermedad vascular cerebral. Cerca de 80% es de tipo isquémico, 60% de origen trombótico y 20% de origen embólico, en tanto que 20% es de tipo hemorrágico, 12% se localiza a nivel parenquimatoso y 8% en el espacio subaracnoideo.

La mortalidad es variable, depende de los criterios de diagnóstico y de la clasificación utilizada en los trabajos publicados. La mortalidad tiene una variación entre 2.9 y 24 casos por cada 10 000 mujeres y entre 1.8 y 144 casos por cada 10 000 varones.

La incidencia por cada 10 000 habitantes por año es de tres casos durante el tercero y cuarto decenios de vida, y de 300 individuos durante el octavo y el noveno decenios.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico se clasifican en biológicos, fisiológicos, sociales y genéticos. Su conocimiento permitirá aplicar medidas preventivas para disminuir el peligro de presentación. Estos factores de riesgo pueden ser o no modificables.

Factores genéticos

Algunos estudios indican que el antecedente familiar de enfermedad vascular cerebral aumenta en forma global la incidencia de accidentes, tanto isquémicos como hemorrágicos. Sin embargo, no se ha demostrado su importancia como factor de riesgo *per se*.

Hipertensión arterial

Es el principal factor de riesgo; se asocia a 40% de los infartos cerebrales y aumenta conforme se elevan las cifras de presión diastólica más de 90 mmHg y de presión sistólica más de 140 mmHg.

Diabetes mellitus

Esta enfermedad incrementa 2.5 a 3.5 veces el riesgo del trastorno, el cual aumenta si existe proteinuria o si en el electrocardiograma se determina isquemia.

Tabaquismo

Este factor aumenta el riesgo hasta 50%. El mecanismo fisiopatológico se debe a que se acelera el proceso de aterosclerosis. El riesgo es 1.4 a 4.2 veces mayor que en los no fumadores.

Lípidos

El incremento de colesterol y colesterol de lipoproteínas de baja densidad favorece la aparición de infartos cerebrales.

Fibrinógeno

La concentración mayor se relaciona con enfermedad vascular cerebral y enfermedad coronaria. La concentración se modifica con el consumo de tabaco, sobrepeso y alcoholismo.

Obesidad

Influye en el control de hipertensión arterial y aterosclerosis. El riesgo aumenta 60% cuando el peso corporal es mayor de 24 kg/m² y se relaciona con tabaquismo.

Embarazo

Durante el embarazo son particularmente frecuentes los problemas venosos trombóticos debido a los cambios fisiológicos en el sistema de coagulación.

FISIOPATOLOGIA

Cuando ocurre oclusión en una arteria cerebral se produce interrupción del flujo sanguíneo cerebral en determinado territorio vascular, lo que origina una zona de infarto rodeada de otra zona, denominada *penumbra isquémica*, que permanece viable por la circulación colateral. La viabilidad y función de dicha zona está en relación inversa con la gravedad de la isquemia y con la duración de la misma. Por ello se han determinado los umbrales de flujo, a partir de los cuales se van perdiendo diversas propiedades celulares. Con un flujo sanguíneo cerebral menor de 0.5 ml/g/mln se inhibe la síntesis de proteínas; con uno menor de 0.35 ml/g/mln se inicia el metabolismo anaeróbico de la glucosa; uno menor de 0.25 ml/g/mln produce caída de la producción de energía secundaria a pérdida de actividad eléctrica neuronal, y finalmente, flujo sanguíneo cerebral menor de 0.15 ml/g/mln conduce a la muerte cerebral por pérdida de los gradientes iónicos transmembrana.

La zona de penumbra se caracteriza por un flujo sanguíneo cerebral comprendido entre el umbral donde inicia la alteración de la síntesis de proteínas y donde comienza la despolarización anóxica de la membrana. Otro factor que se debe considerar es la vulnerabilidad selectiva de los diversos grupos celulares del sistema nervioso central ante la isquemia. Todos estos factores son importantes, ya que conllevan al concepto de "ventana terapéutica", es decir, el periodo (4 a 6 h) durante el cual la restitución del flujo o la inhibición de los mediadores del daño cerebral evitarán la muerte celular. Si se llega a la normalización del flujo sanguíneo cerebral ocurre recuperación íntegra, lo que en general se realiza en las primeras tres o cuatro horas y se conoce como "ventana de reperfusión". En caso de no intervenir en esa vía se iniciará la cascada de mediadores bioquímicos del daño por isquemia que de alguna forma puede reducirse mediante el uso de agentes citoprotectores. Este periodo se denomina "ventana para la citoprotección" y tiene un intervalo más amplio, entre 8 y 12 h antes que la lesión se vuelva irreversible.

La oclusión de un vaso conduce a disminución del flujo sanguíneo cerebral y da inicio en primer término a perturbación del metabolismo energético celular. La reducción del aporte de oxígeno propicia metabolismo anaerobio de la glucosa, y con ello acidosis por aumento de ácido láctico, así como desacoplamiento de la fosforilación oxidativa con descenso de la producción de ATP y otros nucleótidos energéticos. Cuando disminuye la producción de energía se inhiben los mecanismos de síntesis y reparación de macromoléculas y aumentan los productos de degradación.

Por otro lado, los canales de membrana dependientes de ATP pierden la capacidad de mantener la homeostasis iónica en contra del gradiente, lo cual origina salida de potasio y aumento de citosol sódico, agua y calcio. Esto conduce al desarrollo de edema cerebral e imposibilidad para mantener el potencial de membrana, y propicia la despolarización de la célula eliminando la actividad eléctrica. Estos eventos se presentan en todas las células nerviosas (glia, neurona, células endoteliales, etc.) y dan lugar a

La oclusión de un vaso conduce a disminución del flujo sanguíneo cerebral y da inicio en primer término a perturbación del metabolismo energético celular

La entrada de calcio induce la liberación de aminoácidos excitadores que favorecen la permeabilidad de las membranas

pérdida de sus funciones. Una vez desencadenados estos trastornos ponen en marcha una cascada de reacciones que se autoperpetúan y por último pueden incrementarse con la reperfusión, dando lugar a daño isquémico y reperfusión. Estos mediadores son la acidosis, la sobrecarga de calcio en el citosol y la sobreproducción de radicales libres que favorecen entre sí su producción y su acción.

Acidosis

La acidosis es favorecida por el metabolismo anaerobio de la glucosa y produce mayor cantidad de ácido láctico. La acidosis intensa puede favorecer la lesión por los siguientes mecanismos: 1) aumento del edema intracelular; 2) inhibición de la fosforilación oxidativa; 3) alteración de la microcirculación por daño endotelial y de los mecanismos de regulación, y 4) aumento de la concentración de calcio intracelular.

Participación del calcio

La entrada de calcio a la neurona induce la liberación de los aminoácidos excitadores glicina y glutamato, los cuales actúan por dos mecanismos: 1) activan a nivel postsináptico los receptores kainato, metabotrópico, α -amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4-propionato y N-metil-D-aspartato, lo que permite la entrada de calcio, y 2) estimulan a la fosfolipasa C aumentando la síntesis de fosfato de inositol y con ello la liberación de calcio del retículo endoplásmico liso. Ambos mecanismos incrementan el calcio intracelular y por lo tanto favorecen la permeabilidad de las membranas, lo cual aumenta el consumo de ATP para mantener la homeostasis iónica. Cuando se agota el ATP por la isquemia ocurre despolarización de la membrana.

Por otro lado, el incremento de calcio estimula una serie de reacciones enzimáticas nocivas; esto es, proteasas que destruyen las proteínas del citoesqueleto, endonucleasas que atacan a los ácidos nucleicos, cinasas de proteínas que producen la fosforilación de receptores y canales iónicos, y fosfolipasas que alteran la estructura de la membrana y actúan sobre los fosfolípidos generando prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, los cuales actúan como radicales libres. Por último, el calcio favorece y estimula la síntesis de óxido nítrico con la acumulación de óxido nítrico, el cual da lugar a la formación de radicales libres.

ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICA

Isquemia cerebral transitoria

Definición

La isquemia cerebral transitoria o ataque isquémico transitorio se define como la presencia de episodios breves de déficit neurológico focal debidos a isquemia en un territorio que es regado por el sistema vascular carotídeo o el sistema vertebrobasilar. Tiene duración menor de 24 horas y desaparece sin dejar secuela (cuadro 170-2).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son variables y dependen del territorio vascular afectado. Las alteraciones motoras y sensitivas hemilaterales asociadas a trastornos del lenguaje pueden ser frecuentes.

En la isquemia cerebral transitoria de la carótida izquierda se manifiestan una o más de las siguientes alteraciones: disfunción motora (disartria, hemiplejía o hemiparesia, acompañada o no de la cara), alteraciones oculares (amaurosis fugaz, hemianopsia homónima derecha), parestesias del cuerpo afectado y trastornos del lenguaje (afasia).

Cuadro 170-2. Definiciones de las entidades nosológicas en la enfermedad vascular cerebral**Isquemia cerebral transitoria**

Trastorno episódico de inicio súbito que ocasiona una alteración neurológica subjetiva u objetiva, de breve duración con recuperación en menos de 24 horas

Infarto cerebral aterotrombótico

Infarto generalmente de tamaño mediano a grande, de topografía cortical o subcortical, carotídeo o vertebrobasilar de instalación aguda (horas) o subaguda (días) y que ocasiona alteraciones neurológicas

Infarto cerebral embólico

Infarto por lo general de tamaño mediano o grande, de topografía por lo regular cortical con inicio de la sintomatología en vigilia, con instalación rápida del déficit neurológico; en general es secundario a cardiopatía

Infarto lacunar

Infarto de pequeño tamaño (< 15 mm) localizado en el territorio de distribución de las arterias perforantes cerebrales

Infarto de causa poco común

Infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de territorio cortical o subcortical, carotídeo o vertebrobasilar, en un paciente sin factores de riesgo y en el cual se han descartado las cuatro causas anteriores; suele ser ocasionado por una enfermedad sistémica y puede ser el inicio o parte del curso evolutivo de la misma

Infarto de causa desconocida

Infarto por lo regular de tamaño medio o grande, de cualquier topografía y territorio, en un paciente sin factores de riesgo y en el cual se han descartado todas las causas anteriores

Diagnóstico

El diagnóstico se debe establecer con el cuadro clínico. Se realizará valoración mediante palpación de las arterias carotídeas y exploración cuidadosa del área cardíaca. Si se encuentran datos clínicos que hagan sospechar alteraciones, se deben revisar los vasos extracraneales mediante ecocardiografía y ultrasonido Doppler; si se han comprobado alteraciones, sobre todo si se piensa en medidas quirúrgicas, se usará angiografía por sustracción digital o convencional. Cuando haya indicios de alteración cardíaca se realizará ecocardiografía bidimensional con contraste, y si se sospechan o se han comprobado alteraciones del ritmo, tal vez se requiera vigilancia electrocardiográfica con la prueba de Holter. La tomografía axial computada de cráneo en esta fase de la enfermedad vascular cerebral suele ser normal.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento en la isquemia cerebral transitoria consiste en evitar nuevos episodios; esto se realiza mediante control de los factores de riesgo, el uso de fármacos antitrombóticos y, cuando esté indicado, el procedimiento quirúrgico vascular.

Infarto cerebral aterotrombótico*Definición*

Es el conjunto de manifestaciones cliniconeurológicas de instalación aguda o subaguda que aparecen como consecuencia de alteración cuantitativa o cualitativa del aporte circulatorio en determinado territorio encefálico, donde el déficit neurológico tiene una duración mayor de 24 horas (cuadro 170-2).

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica es muy diversa, dependiendo del vaso ocluido, de la circulación colateral y de las variantes anatómicas del área afectada. Los síndromes neurológicos

no siempre definen el sitio y la naturaleza de la oclusión, pero orientan sobre la localización del área afectada. En 75% de los casos, el infarto cerebral es precedido por signos menores de focalización, o bien por uno o más cuadros previos de isquemia cerebral transitoria, lo que hace muy importante el tratamiento en esta etapa.

El inicio de los síntomas es progresivo y rara vez se presenta en forma súbita, como en la enfermedad vascular embólica o hemorrágica. Es posible que ocurra una de las siguientes variantes de evolución: *a)* desarrollo en pocas horas; *b)* progresión intermitente en las horas o días siguientes; *c)* déficit focal con mejoría durante unas horas y posteriormente progresión a hemiplejía completa; *d)* uno o más episodios fugaces seguidos por uno de mayor duración, después del cual en uno o dos días se establece la hemiplejía.

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo; se relaciona con 40% de los infartos cerebrales

El inicio de los síntomas es progresivo y rara vez ocurren en forma súbita, como en la enfermedad vascular embólica o hemorrágica

Síndromes neurológicos

A continuación se exponen los síntomas y signos de las oclusiones y estenosis importantes de grandes troncos arteriales.

ARTERIA CAROTIDA COMUN

La oclusión de esta arteria por aterosclerosis varía entre 1 y 5%. Los sitios más frecuentes son la bifurcación y el origen de la arteria. Los síntomas clínicos son similares a los de la oclusión de la arteria carótida interna.

ARTERIA CAROTIDA INTERNA

La principal afección es por aterosclerosis, y la localización es más común en el seno carotídeo. La manifestación clínica es variable y puede ser asintomática si la estenosis es menor de 70%; en raras ocasiones es asintomática si la estenosis es mayor. Los cuadros de isquemia cerebral transitoria constituyen la presentación clínica más común; suelen ser breves, duran menos de 15 minutos, y en algunas ocasiones transcurren entre 30 minutos y varias horas. Las manifestaciones son ceguera monoocular transitoria o amaurosis fugaz ipsilateral a la oclusión, y la alteración de la motilidad o sensibilidad de todo un hemitruco puede relacionarse con afasia o puede no hacerlo. El infarto hemisférico tiene manifestaciones clínicas similares a las de la oclusión de la arteria cerebral media.

ARTERIA CEREBRAL ANTERIOR

La afección de esta arteria rara vez se debe a oclusión por ateroma y suele ser secundaria a un proceso embólico proveniente de aterotrombosis de la carótida interna. La manifestación clínica más común es la paresia de la extremidad inferior. Puede acompañarse de trastornos sensitivos, pero poco intensos, que por lo general afectan la sensibilidad de discriminación. El trastorno motor y sensitivo se debe a infarto del lóbulo paracentral donde está la representación de la corteza sensitivomotora de la extremidad inferior. También es frecuente la paresia de la extremidad superior de predominio proximal, con poca afección de la mano y la cara, o sin ella; en este caso, el infarto lesiona la parte alta de la convexidad. Otros signos típicos pero menos frecuentes son incontinencia urinaria y rara vez fecal, y presencia del reflejo de prensión forzada contralateral. Otros síntomas más raros son los trastornos psiquiátricos; puede observarse afasia motora transcortical o síndrome de desconexión del cuerpo calloso.

La manifestación clínica más común en la oclusión de la arteria cerebral anterior es la paresia de la extremidad inferior

En caso de infarto bilateral por oclusión de ambas arterias se origina paraplejía crural, incontinencia de esfínteres y estado de mutismo acinético.

ARTERIA CEREBRAL MEDIA

La sintomatología varía según la localización de la oclusión vascular y el grado de isquemia que se origine, y también depende, en parte, de la circulación colateral. La

Si la lesión ocasionada por oclusión de la arteria cerebral media se localiza en el hemisferio dominante, se acompaña de afasia motora; en caso de afectarse el hemisferio no dominante ocurren apraxia, asomatognosia y anosognosia

oclusión del tronco principal con infarto total de su territorio produce rápidamente: obnubilación, hemiparesia o hemiplejía, hemianestesia, hemianopsia homónima y desviación oculoencefálica hacia el lado de la lesión. Si la lesión se localiza en el hemisferio dominante, se acompaña de afasia motora, y en caso de afectarse el hemisferio no dominante aparecen apraxia, asomatognosia y anosognosia. Si la oclusión es en el tronco superior, las manifestaciones son hemiparesia, hemihipoestesia de predominio faciobraquial y distal, desviación conjugada de los ojos hacia el lado de la lesión y alteración espacial del lado hemipléjico.

Cuando la lesión es en el hemisferio izquierdo ocurre afasia de Broca. La oclusión del tronco inferior de la arteria cerebral media se caracteriza por alteraciones de las funciones mentales superiores sin afección sensitiva o motora. Hay defecto en el campo visual; esto es, hemianopsia o cuadrantanopsia superior que afecta al campo visual contralateral. Cuando se altera el hemisferio izquierdo se acompaña de afasia de Wernicke o afasia de conducción. En caso de que la oclusión sea en el territorio profundo de la arteria cerebral media, el síndrome consiste en hemiparesia. La afección del hemisferio dominante produce hemiplejía y se relaciona con alteraciones del lenguaje; puede haber mutismo inicial o disartria. La comprensión del lenguaje y repetición son normales. El compromiso de las ramas corticales distales de la división superior o inferior de la arteria cerebral media produce síndromes muy variables, según la rama afectada.

ARTERIA BASILAR

la oclusión aterotrombótica de la arteria basilar en el tercio proximal se manifiesta por paresia o parálisis bilateral

La oclusión aterotrombótica en el tercio proximal de esta arteria se manifiesta por paresia o parálisis bilateral transitoria o persistente. El déficit motor puede ser unilateral, y el lado aparentemente sano presenta el signo de Babinsky o una paresia leve. Cuando al principio aparece hemiplejía en lapso de 24 a 48 horas se afecta el lado opuesto. La alteración corticoespinal es unilateral. El núcleo del nervio facial se puede dañar en forma unilateral o bilateral. Cuando se afectan los pares craneales VII, IX, X, XI y XII hay parálisis bulbar, trastornos de la fonación, deglución, mímica facial y motilidad lingual sin atrofia. Los reflejos peribulbar y mesentérico son normales y puede haber risa y llanto espasmódicos. Además, puede acompañarse de diplopía, parálisis de la mirada conjugada y oftalmoplejía internuclear. Puede aparecer ptosis, y las pupilas son puntiformes pero con reacción a la luz. El nistagmo es frecuente pero varía en función de la lesión y el grado de paresia oculomotora, el cual puede ser vertical y horizontal.

Es frecuente el coma en pacientes con lesión bilateral. La oclusión del tronco basilar se manifiesta por cefalea, que inicia en horas o en forma progresiva. El cuadro clínico es grave y significa afección de las diversas estructuras regadas por la arteria, como tetraplejía, trastornos sensitivos bilaterales, afección de los pares craneales, disfagia, disartria y parálisis motora. Esta última se manifiesta como pupilas sin respuesta a la luz y reflejos oculocefálicos y oculo vestibulares abolidos. Es común la fiebre, así como los trastornos respiratorios y otros tipos de respiración irregular.

RAMAS PERFORANTES DE LA ARTERIA BASILAR

La oclusión de estas arterias produce infartos lacunares que dan lugar principalmente a los síndromes de hemiplejía motora pura, síndrome sensitivomotor, síndrome de disartria, mano torpe, hemiparesia atáxica y síndrome sensitivo puro.

ARTERIA CEREBELOS A ANTEROINFERIOR

la sintomatología por oclusión de la arteria cerebelosa anteroinferior es similar a la causada por oclusión de la arteria posteroinferior, con síndrome cerebeloso ipsilateral, vértigo, náuseas, nistagmo y parálisis facial del lado de la lesión

La sintomatología es similar a la oclusión de la arteria cerebelosa posteroinferior. Las manifestaciones clínicas son vértigo, náuseas, vómito, nistagmo, síndrome de Horner, acúfenos e hipoacusia ipsilateral, parálisis facial ipsilateral, hipoestesia térmica y dolorosa, y a veces táctil ipsilateral de la cara. El síndrome cerebeloso es ipsilateral y la anestesia térmica y dolorosa es contralateral.

ARTERIA CEREBELOSA SUPERIOR

Los infartos de esta arteria se producen por aterotrombosis. En el cuadro clínico se observa síndrome cerebeloso y síndrome de Horner ipsolateral. En las extremidades y la cara existe anestesia térmica dolorosa que puede acompañarse de náuseas, vómito, vértigo y disartria.

ARTERIA CEREBRAL POSTERIOR

La oclusión de esta arteria o una de sus ramas es mucho más rara que la de la arteria cerebral media. La oclusión ateromatosa es rara y puede asociarse a un cuadro clínico mesencefálico y találmico. Cuando es a nivel cortical, el trastorno más común es la hemianopsia homónima contralateral; si el infarto se limita al labio superior de la cisura calcarina, aparece cuadrantanopsia inferior, y si se afecta el labio inferior se caracteriza por cuadrantanopsia superior y se conserva la visión macular. Cuando se afecta la arteria cerebral posterior izquierda se observa pérdida de la memoria, dislexia sin disgrafía, hemiparesia contralateral leve, disminución de la sensibilidad contralateral, parálisis ipsolateral del tercer par craneal y movimientos involuntarios contralaterales o ataxia. Si la oclusión es en las ramas profundas se presenta el síndrome de Weber, y dependiendo de la rama perforante afectada pueden manifestarse al menos tres síndromes; esto es, del núcleo rojo, de Chiray-Foix-Nicolesco, y cerebeloso y sensitivo contralateral. En caso de que la oclusión sea en el extremo proximal, la sintomatología es hemiparesia, hemianopsia homónima, afección sensitiva y afasia si se afecta el hemisferio dominante.

La oclusión de la arteria cerebral posterior es menos frecuente que la de la arteria cerebral media, lo cual ocasiona síndromes találmicos y mesencefálicos

Auxiliares de diagnóstico

La tomografía axial computada de cráneo se utiliza con frecuencia para el diagnóstico. Los cambios iniciales se observan en las primeras 24 a 48 horas como efecto de masa, pérdida de densidad entre la sustancia blanca y la gris. En la tomografía axial computada simple se puede observar disminución de la densidad. Al administrar medio de contraste se refuerza el tejido cerebral, y la zona del infarto cerebral se observa como una zona hipodensa. Con la tomografía de alta resolución se pueden detectar cambios en las primeras ocho horas del inicio del cuadro clínico. La imagen por resonancia magnética tiene ventajas sobre la tomografía de cráneo que consisten en mayor sensibilidad y especificidad. En la fase aguda, en la secuencia T1 se observa una zona isointensa, pero en las secuencias T2 se observa una zona hiperintensa después de seis horas de iniciado el cuadro clínico.

La tomografía constituye el auxiliar de diagnóstico más valioso; los cambios se observan después de las primeras 24 a 48 horas; cuando se utiliza medio de contraste la zona del infarto se ve hipodensa

Para determinar la causa y si la sospecha es aterosclerosis de los vasos carotídeos, se pueden solicitar algunos estudios para confirmar el diagnóstico; entre ellos están el ultrasonido, el ultrasonido Doppler a color y el ultrasonido transcraneal.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de infarto cerebral aterotrombótico deben considerarse los criterios clínicos, así como los estudios paraclínicos que se realizaron al paciente.

Los datos clínicos que hacen sospechar el diagnóstico son estos: antecedente de hipertensión arterial sistémica y de otros factores de riesgo; datos de arteriopatía en extremidades inferiores y arterias carotídeas; presencia de soplo carotídeo en el mismo lado del infarto; cuadro clínico con déficit neurológico de instalación lenta, progresiva o intermitente que inició durante el sueño o al despertar; antecedente de isquemia cerebral transitoria previa. Un dato importante es la ausencia de cardiopatía, alteraciones del ritmo u otras condiciones que sugieran embolia.

Tratamiento en la fase aguda

MEDIDAS GENERALES

Es indispensable mantener permeable la vía respiratoria, sobre todo en pacientes con importante afección del estado de alerta. El oxígeno sólo se utiliza en casos de descenso

de los niveles de oxígeno o de complicaciones respiratorias o cardíacas. Habrá que intubar a los pacientes que padezcan enfermedad vascular cerebral vertebrobasilar o infartos extensos de la arteria cerebral media con alteración del patrón respiratorio. En pacientes en estado de coma se debe colocar una sonda nasogástrica para evitar la regurgitación de contenido gástrico y la posible broncoaspiración.

Otra medida recomendada es mantener la presión arterial apropiada. La mayoría de los pacientes con enfermedad vascular cerebral presentan hipertensión arterial crónica, y el suceso vascular mismo se asocia a elevación aguda de la presión arterial. La disminución rápida de la presión arterial en estos pacientes puede resultar desfavorable, ya que puede provocar lesión irreparable del tejido de penumbra isquémica y por otro lado tal vez favorezca la migración del trombo. Sin embargo, la presión elevada puede conducir a infarto hemorrágico secundario, favorecer el edema perilesional y la encefalopatía hipertensiva. El tratamiento debe individualizarse en cada paciente.

No hay fármaco de elección, pero en la fase aguda se recomienda utilizar labetalol, un bloqueador beta, por vía intravenosa. Sus ventajas son la disminución mínima del flujo sanguíneo cerebral y la vida media corta. Otra alternativa son los inhibidores de la ECA. Se recomienda no utilizar nifedipina en la fase aguda, ya que su acción es intensa y puede disminuir en forma brusca la tensión arterial, pero puede considerarse como terapéutica auxiliar en los casos refractarios. En situaciones extremas donde no se pueda controlar la presión debe utilizarse nitroprusiato de sodio. El tratamiento se realiza de acuerdo con la presión arterial media, o bien una forma práctica es el valor de las cifras arteriales sistólica y diastólica, pero ambos procedimientos tienen similitud (cuadro 170-3).

El edema cerebral se relaciona con los infartos extensos; el manejo inicial es la posición de la cabeza a 30°, restricción moderada de líquidos, evitar la administración de soluciones hiposmolares y corregir situaciones que eleven la presión intracraneal, como la hipoxia y la hipertermia. Cuando el paciente esté con apoyo ventilatorio puede utilizarse la hiperventilación manteniendo una $p\text{CO}_2$ de 25 a 30 mmHg. En los pacientes con deterioro del estado neurológico se utilizan fármacos antiedema. Se puede administrar glicerina a 10%, 250 ml durante una hora, y se repite la dosis cada seis horas; el manitol a 20% mejora el edema cerebral poruresis osmótica, y la dosis es de 0.25 a 0.5 g/kg cada 4 a 6 h por 2 o 3 días; la administración debe hacerse durante 20 minutos. Las crisis convulsivas ocurren en los pacientes con lesiones corticales de origen embólico. Se presentan en las primeras 24 horas, son de tipo parcial con generalización secundaria o sin ella. El tratamiento es igual al de las otras crisis convulsivas. No debe administrarse tratamiento profiláctico.

TRATAMIENTO PARA RECUPERAR EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL REGIONAL (REPERFUSION)

El objetivo del tratamiento trombolítico en el infarto cerebral es la recanalización de la arteria obstruida con recuperación de la función neurológica. Sin embargo, en los diversos trabajos hay controversia sobre el momento de inicio, la duración y los resulta-

Cuadro 170-3. Tratamiento antihipertensivo en la enfermedad vascular cerebral

<i>Presión arterial</i>	<i>Tratamiento</i>
Sistólica < 220	Sin tratamiento
Diastólica < 120	Sin tratamiento
Sistólica > 220	Labetalol
Diastólica entre 110 y 120	Clonidina, captopril SL
Diastólica > 120	Nitroglicerina IV
Sistólica ligeramente elevada	Rara vez nitroprusiato
Sistólica elevada	Labetalol IV
Diastólica > 120	Nitroglicerina IV
	Nitroprusiato de sodio IV

dos del tratamiento y sus complicaciones. La diferencia de estos resultados son las limitantes en los estudios realizados, como ventana terapéutica, edad de los pacientes, tiempo de inicio del infarto cerebral, dosis utilizadas, circulación colateral y sitio de la obstrucción.

Se dispone de varios agentes trombolíticos para uso clínico, como estreptocinasa, urocinasa, activador de plasminógeno hístico recombinante (*recombinant tissue plasminogen activator*, rtPA), urocinasa y complejo estreptocinasa-plasminógeno. Los fármacos más empleados son la estreptocinasa y el rtPA. En los estudios realizados en pacientes con infarto cerebral y estreptocinasa se observa una alta mortalidad y hemorragias secundarias, y tiene un índice bajo de recanalización. La dosis de estreptocinasa es de 100 000 UI/h administrada en un periodo de 4 h. Hay dos grandes estudios con rtPA: el estudio europeo y el estudio americano. Tienen variación en la dosis, el tiempo de evolución, el periodo de ventana, las características clínicas y las tomográficas del infarto. La dosis del rtPA varía entre 0.9 y 1.1 mg/kg; la dosis máxima es entre 90 y 100 mg; 10% de la dosis se administra en bolo y el resto (90%) en un periodo de 60 minutos. La complicación es la transformación hemorrágica. En términos generales, el periodo de ventana para la trombólisis es entre 3 y 6 h después del inicio de los síntomas. El periodo de ventana en los infartos del territorio anterior es de 3 h, y en los infartos del territorio posterior el tiempo es de seis horas.

El objetivo del tratamiento trombolítico en el infarto cerebral es la recanalización de la arteria obstruida con recuperación de la función neurológica. Sin embargo, en los diversos trabajos existe controversia sobre el momento del inicio, la duración y los resultados del tratamiento y sus complicaciones

INHIBICIÓN DE LOS MECANISMOS QUE CAUSAN DAÑO POR ISQUEMIA Y REPERFUSION (NEUROPROTECCION)

Este tipo de tratamiento se halla en la fase tres de investigación. El uso de estos fármacos depende del mecanismo de acción del daño cerebral. Hay controversia en algunos puntos del tratamiento, como es la vía de administración, el periodo de ventana, la duración del tratamiento y las propiedades farmacocinéticas del fármaco.

El medicamento más utilizado es la nimodipina, que bloquea los canales de calcio y disminuye la concentración de calcio intracelular. Se supone que este fármaco disminuye el tamaño del infarto. Debe administrarse en las primeras 48 horas de iniciados los síntomas. Otra forma de disminuir el daño de la neurona es la inhibición de las diversas vías que producen aumento de calcio intracelular o la función de GABA, pero éstos y los bloqueadores de radicales libres no han podido demostrar firmemente su utilidad.

El medicamento más utilizado en la neuroprotección es la nimodipina, que bloquea los canales de calcio y disminuye el calcio intracelular

Tratamiento quirúrgico

La endarterectomía carotídea está indicada en pacientes con estenosis de la arteria carótida interna. Este procedimiento es útil en muchos pacientes. El beneficio depende del individuo y de las complicaciones de la cirugía.

Hay dos estudios mediante los cuales se valora la utilidad del procedimiento. Uno de ellos es el estadounidense conocido como North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) y el otro el del grupo europeo, denominado European Carotid Surgery Trial (ECST). En ambos estudios, la conclusión es que la endarterectomía debe realizarse en 70 y 99% de los pacientes con síntomas y estenosis. El riesgo de una nueva situación disminuye entre 12 y 26%. En pacientes con estenosis que oscile entre 30 y 69%, el beneficio de la endarterectomía aún se halla en investigación. Cuando la estenosis de la arteria carótida es menor de 29% no se obtiene beneficio con la cirugía. Para llevar a cabo la endarterectomía hay que tomar en cuenta la presencia de los síntomas, las enfermedades asociadas y el grado de estenosis. Las contraindicaciones del procedimiento quirúrgico son cardiopatía isquémica sintomática, reumática, valvular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y edad avanzada. Por otro lado, el estudio realizado por el grupo de aterosclerosis asintomática demostró que con la endarterectomía realizada en pacientes asintomáticos con estenosis de la arteria carótida mayor de 60% no se obtiene beneficio. En este tipo de pacientes se recomienda reducir los factores de riesgo y la aterosclerosis combinando con 300 mg de ácido acetilsalicílico al día.

La endarterectomía carotídea está indicada en pacientes con estenosis de la arteria carótida interna cervical cuando la oclusión es mayor de 70 por ciento

Angioplastia

Este procedimiento tiene sus desventajas, pero se puede utilizar en las lesiones que son inaccesibles quirúrgicamente disminuyendo la estancia hospitalaria. El estudio es limitado, y aún falta conocer con exactitud su eficacia y seguridad. Actualmente se emplea angioplastia con balón y con "stent". Sin embargo, faltan estudios concluyentes sobre la verdadera utilidad.

INFARTO CEREBRAL EMBOLICO

Definición

Es la presencia de un infarto cerebral secundario a la oclusión de una arteria por un émbolo proveniente del corazón (cuadro 170-2).

Causas

La mayor parte de los infartos por embolia son secundarios a pequeños fragmentos que provienen del corazón y la embolia arterioarterial. Las causas más frecuentes son las arritmias y las valvulopatías, aunque hay otras causas menos frecuentes de infarto cerebral embólico (cuadro 170-4).

Manifestaciones clínicas

El inicio del déficit neurológico es súbito; algunos pacientes presentan de manera inicial pérdida breve del estado de conciencia; se manifiesta en vigilia y se relaciona con la actividad física, esfuerzos bruscos, tos o estornudo; sólo en 20% de los casos el inicio es durante el sueño o al levantarse por la mañana. Las crisis convulsivas se relacionan con 10 a 15% de los casos, 25% de tipo parcial y 75% generalizadas. Sólo 25% de los pacientes presentan cefalea en forma inicial. El cuadro clínico del déficit neurológico es similar al de los infartos aterotrombóticos.

Auxiliares de diagnóstico

El electrocardiograma convencional es útil para mostrar signos de infarto agudo del miocardio, fibrilación auricular, trastornos de la conducción, arritmias, alteraciones de

Cuadro 170-4. Causas asociadas a enfermedad vascular embólica

CARDIACAS	AORTA Y TRONCOS SUPRAORTICOS
Trastornos del ritmo	Placa ulcerada
Fibrilación auricular	Placa con trombos
Enfermedad del seno	Displasia fibromuscular
Enfermedad valvular	PARADÓJICA
Valvulopatía reumática	Trombosis venosa (agujero oval)
Prótesis valvular	Enfermedad de cortos circuitos
Prolapso de la mitral	RELACIONADA CON TRAUMATISMOS
Endocarditis	Embolia grasosa
Enfermedad ventricular	Embolia gaseosa
Infarto del miocardio	Dissección arterial traumática
Aneurisma	
Acinesia o discinesia	
Miocardiopatía dilatada	
Enfermedad auricular	
Mixoma	
Aneurisma	

la repolarización e hipertrofia ventricular izquierda. Estos hallazgos pueden ser la causa del infarto cerebral o consecuencia del mismo. La ecocardiografía bidimensional transtorácica se emplea en pacientes con evidencia clínica, radiológica y electrocardiográfica de una fuente cardíaca de émbolos, o bien en pacientes jóvenes con estudio Doppler carotídeo normal y sin causa que haya originado el infarto. No debe realizarse este estudio en forma sistemática. El ecocardiograma transesofágico es superior para detectar trombos intracavitarios, anomalías del tabique interauricular y detección de lesiones ateromatosas de la aorta proximal. El ecocardiograma convencional puede mostrar alteración de la válvula mitral, un trombo intracardiaco, un tumor o una zona de acinesia.

La tomografía de cráneo es negativa en las primeras horas. Al momento del ingreso es útil para excluir hemorragia cerebral. Posteriormente determina el sitio y tamaño de la lesión.

La arteriografía cerebral no es un estudio sistemático. En los dos primeros días tiene sensibilidad de 70% para demostrar la oclusión y disminuye la sensibilidad después del tercer día. La resonancia magnética tiene mayor sensibilidad para demostrar la zona del infarto. Sin embargo, no se realiza como estudio inicial ni ordinario. De igual manera, la angiorrresonancia no está indicada en este tipo de pacientes.

Diagnóstico

Para el diagnóstico correcto es necesario que se cumplan los siguientes puntos:

- Cuadro clínico compatible con embolia cerebral.
- Reconocimiento de enfermedad cardíaca embolígena, antes o después del episodio.
- Exclusión de aterosclerosis cerebral.

Tratamiento de la fase aguda

La terapéutica inicial con las medidas generales es similar a la del infarto aterotrombótico. La trombólisis debe realizarse de inmediato, siempre que esté indicado y que se haya descartado hemorragia cerebral mediante tomografía. Si no hay contraindicaciones se puede iniciar el tratamiento con anticoagulantes intravenosos, para lo cual también se necesita tomografía de cráneo. Aún hay controversia en cuanto al tiempo de inicio de la anticoagulación; si se efectúa en etapa temprana disminuye el riesgo de recidiva, que es de 0.5 a 1% en la primera semana. El riesgo del tratamiento es la hemorragia cerebral franca o la transformación hemorrágica del infarto.

Algunas observaciones prácticas para el manejo con anticoagulantes son: a) no administrar anticoagulantes a ningún paciente sin haber descartado hemorragia cerebral mediante estudio de imagen; b) diferir el anticoagulante por una semana ante la evidencia de hemorragia en la tomografía inicial; c) iniciar el anticoagulante en forma inmediata si se observa infarto cerebral, si el paciente es menor a 70 años y si tiene presión arterial controlada; d) retrasar una semana el anticoagulante si se corrobora el infarto cerebral pero el paciente es mayor de 70 años y tiene presión arterial descontrolada; e) no administrar anticoagulantes en la primera semana en el paciente con infarto grande, y/) el grado del déficit neurológico no es contraindicación para la anticoagulación.

El tiempo del tratamiento es variable y depende de la enfermedad que originó el infarto embólico. Si la fuente es autolimitada o tratable, se debe suspender en cuanto haya pasado el tiempo crítico, y el periodo recomendable es de dos o tres meses. En la miocardiopatía dilatada pueden pasar varias semanas hasta normalizar la función cardíaca. En caso de fibrilación auricular reversible, el tratamiento se mantiene hasta una semana después. Si no se elimina la causa del infarto embólico, el tratamiento es por tiempo indefinido.

INFARTO CEREBRAL LACUNAR

Definición

El término infarto lacunar se refiere a un infarto isquémico no mayor de 15 mm, localizado en las áreas profundas del cerebro y del tronco cerebral, producido por oclusión de una arteria perforante.

La tomografía de cráneo es negativa en las primeras horas; al momento del ingreso es útil para excluir hemorragia cerebral; posteriormente determina el sitio y el tamaño de la lesión

Si no hay contraindicación se puede iniciar el tratamiento con anticoagulantes intravenosos; también se requiere tomografía de cráneo, y el riesgo del tratamiento es una hemorragia cerebral franca o la transformación hemorrágica del infarto

Se llama infarto lacunar a un infarto isquémico no mayor de 15 mm localizado en las áreas profundas del cerebro y del tronco cerebral

Causas

Hay múltiples factores de riesgo en el infarto lacunar. La incidencia aumenta con la edad y son más frecuentes entre los 55 y los 75 años de edad. Son más comunes en el varón. Algunas enfermedades aumentan su incidencia. Se observa 58 a 97% de correlación entre hipertensión arterial e infarto lacunar. La asociación entre infarto lacunar y tabaquismo es alrededor de 28 a 68 %. La presencia de diabetes mellitus e infarto lacunar es entre 11 y 29% de los casos. De igual forma, hay 24% de relación entre cardiopatía isquémica e infarto lacunar. Otras enfermedades que se asocian a infarto lacunar en menor porcentaje son los problemas embólicos (4%), la arteriosclerosis carotídea (15%), las alteraciones hematológicas, vasculitis, hiperlipidemia, policitemia, claudicación intermitente y consumo de alcohol.

Cuadro clínico

La mayor parte de los casos de infarto lacunar van precedidos de uno o más episodios de isquemia cerebral transitoria

Entre 13 y 20% de los pacientes presentan un cuadro previo de isquemia cerebral transitoria. En la mayor parte de los casos el cuadro clínico es de inicio agudo o subagudo; en 20% es progresivo y excepcionalmente es de tipo fluctuante.

Hay cinco síndromes clínicos definidos: 1) la hemiparesia motora pura es el cuadro más frecuente; la lesión se localiza en el brazo posterior de la cápsula interna y la base del puente, rara vez en el mesencéfalo y el puente; ocurre parálisis o paresia de un hemituerpo, y parálisis facial completa o incompleta; la sensibilidad se ha conservado, y son menos frecuentes la disartria y la monoparesia; 2) el síndrome sensitivo puro; el infarto lacunar se localiza en el núcleo ventroposterolateral del tálamo, son raras las lesiones en el tronco encefálico y el cuadro clínico se caracteriza por alteración de la sensibilidad (profunda o superficial); los pacientes refieren hipoestesia o parestesia; 3) hemiparesia atáxica, que se caracteriza por síntomas de la vía corticoespinal relacionados con ataxia; el sitio de la lesión es en la base del puente o en el brazo posterior de la cápsula interna; 4) en la presentación disartria-mano torpe, las lesiones se localizan en el puente o en el brazo anterior de la cápsula interna; el cuadro clínico es disartria moderada a grave, con paresia facial, hiperreflexia homolateral con signo de Babinsky, y lentitud y torpeza de la mano; 5) el síndrome sensitivo-motor se caracteriza por alteración motora completa o incompleta y alteraciones de la sensibilidad en el mismo lado del cuerpo.

Hay otros síndromes lacunares menos frecuentes, los cuales pueden manifestarse por síntomas extrapiramidales, alteración de las funciones mentales superiores, síndromes neurológicos clásicos, formas parciales de los síndromes lacunares y trastornos del lenguaje.

Auxiliares de diagnóstico

Los estudios de laboratorio que deben solicitarse son biometría hemática, pruebas funcionales, radiografía de tórax y electrocardiograma.

La tomografía de cráneo tiene sensibilidad entre 30 y 69% para demostrar infarto lacunar y poca sensibilidad para los infartos lacunares pequeños y los localizados en tronco encefálico. La imagen de resonancia magnética es el estudio de elección, con sensibilidad superior a 78%. El electroencefalograma, la punción lumbar y la angiografía cerebral son de poca utilidad para diagnóstico de infarto lacunar. La angiorresonancia está indicada en pacientes sin factores de riesgo vascular y con síndrome lacunar incompleto.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza a partir de una buena historia clínica. Hay controversia en cuanto a la decisión de cuándo hospitalizar al paciente. Cuando se decide el ingreso es para realizar los estudios que demuestren la etiología del infarto lacunar, comprobarlo

La tomografía axial computada tiene una baja sensibilidad para diagnóstico de los infartos lacunares, y el estudio de elección es la resonancia magnética nuclear

mediante resonancia magnética, establecer el diagnóstico diferencial, e iniciar el tratamiento específico y la fisioterapia.

Tratamiento

El tratamiento depende de la causa del infarto lacunar. Si se confirma arterosclerosis, están indicados los antiagregantes plaquetarios. Se administra ácido acetilsalicílico, 300 mg al día, cuando haya contraindicación; la segunda elección es ticlopidina en dosis de 250 mg c/12 h. La duración del tratamiento es por tiempo indefinido. Cuando la causa sea lipohialinosis secundaria a la hipertensión, el tratamiento es el control de la misma con fármacos antihipertensivos. Hay que iniciar en forma temprana la rehabilitación. Deberá iniciarse la profilaxis venosa con heparina en dosis profiláctica o heparina de bajo peso molecular si está indicado.

El tratamiento del infarto lacunar consiste en la administración de aspirina, 300 mg/día; si hay contraindicación puede usarse ticlopidina

PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA

Todas las estrategias terapéuticas actuales (médicas y quirúrgicas) para la enfermedad vascular cerebral son de tipo preventivo. Las medidas empleadas en la prevención de la isquemia cerebral, la prevención primaria y la recurrencia, y la prevención secundaria están dirigidas a disminuir la incidencia, la mortalidad y la incapacidad derivada de esta enfermedad.

Prevención primaria

En la prevención primaria son importantes tres puntos: 1) detección y control de factores de riesgo, que son modificarlos; 2) tratamiento de las enfermedades de riesgo, susceptibles de modificación, y 3) procedimientos quirúrgicos, como la endarterectomía y la angioplastia.

Las enfermedades de riesgo, como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, dislipidemias, enfermedad cardíaca y enfermedad ateromatosa de la carótida, requieren tratamiento dietético, y cuando sea necesario el control farmacológico con antihipertensivos, hipolipemiantes, el uso de anticoagulantes o procedimientos quirúrgicos (cuadro 170-5).

Prevención secundaria

Consiste en medidas encaminadas a prevenir la recurrencia de isquemia cerebral; incluyen el uso de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes.

Cuadro 170-5. Prevención primaria de la enfermedad vascular cerebral

Factor de <i>riesgo modificable</i>	<i>Tratamiento</i>
Alcohol	Consumo moderado
Obesidad	Medidas dietéticas
Sedentarismo	Ejercicio moderado
Tabaquismo	Suspensión del hábito
<i>Enfermedad de riesgo</i>	<i>Tratamiento</i>
Hipertensión	Dieta/fármacos
Diabetes mellitus	Dieta/fármacos
Hiperlipidemias	Dieta/fármacos
Cardiopatías que producen émbolos	Anticoagulantes, antiagregantes

La primera elección es el ácido acetilsalicílico (*acetylsalicylic acid*, ASA). Algunos autores recomiendan dosis bajas (75 mg) hasta dosis muy altas (3 g al día). Sin embargo, la dosis recomendada tanto en los países europeos como en Estados Unidos y en México es de 300 mg al día. Una segunda elección es la ticlopidina, que debe administrarse en los pacientes que presenten recurrencia de isquemia cerebral a pesar del tratamiento con ASA, o bien es de primera elección en pacientes con alteraciones gástricas secundarias a la aplicación de ASA en dosis recomendada de 250 mg dos veces al día.

Si no hay contraindicación se pueden utilizar anticoagulantes coumarínicos manteniendo el índice INR entre 3 y 4, y un INR entre 2 y 3 si el enfermo es mayor de 75 años de edad.

ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL HEMORRAGICA

Hemorragia parenquimatosa

Definición

La hemorragia intracerebral representa 10 a 12% de las enfermedades vasculares cerebrales; la mayor frecuencia ocurre entre el quinto y el séptimo decenios de vida

La hemorragia intracerebral o hematoma parenquimatoso es una acumulación hemática dentro del parénquima encefálico secundaria a rotura vascular con comunicación ventricular o sin ella, o al espacio subaracnoideo cuya forma, tamaño y localización son variables.

Datos epidemiológicos

La hemorragia intracerebral representa 10 a 12% de las enfermedades vasculares cerebrales. La mayor frecuencia sucede entre el quinto y el séptimo decenios de vida, sin diferencia clara entre sexos, aunque la literatura médica sugiere leve predominio del sexo masculino. En 80% de los casos la localización es en los hemisferios cerebrales y en 20% en el tallo cerebral y el cerebelo.

Causas y patogenia

La causa más frecuente de hemorragia cerebral es la hipertensión arterial, y en 50 a 70% de los casos se relaciona con esta última. La hemorragia secundaria a hipertensión se localiza en las zonas profundas de los hemisferios cerebrales, el cerebelo y el tallo encefálico. Otras causas consisten en malformaciones vasculares, especialmente en los pacientes jóvenes. Los aneurismas producen entre 4 y 5% de las hemorragias intracerebrales, y las malformaciones arteriovenosas causan 5% de éstas; ambas se relacionan con la hemorragia subaracnoidea. Otras causas menos comunes son los trastornos de la coagulación, los tumores cerebrales y el uso de anticoagulantes. Hasta en 25% de los casos no se encuentra causa alguna de hemorragia intracerebral (cuadro 170-6).

Los sitios de hemorragia intracerebral en orden decreciente de frecuencia son putamen y cápsula interna, tálamo, puente y cerebelo.

Manifestaciones clínicas

El período de inicio suele ser de 30 minutos, aunque puede alcanzar unas horas; rara vez es muy agudo, pero suele alcanzar rápidamente el máximo grado de deterioro, como ocurre en las grandes hemorragias del putamen

El periodo de inicio suele ser de 30 minutos, aunque puede alcanzar unas horas; rara vez es muy agudo, pero alcanza rápidamente el máximo grado de deterioro, como ocurre en las grandes hemorragias del putamen. Lo común es que en el transcurso de 24 horas no se observe mejoría. Algunos enfermos se estabilizan en las primeras 24 a 48

Cuadro 170-6. Causas de hemorragia intracerebral

Hipertensión arterial	Terapéutica anticoagulante	Vasculitis
Angiopatía amiloidea	Neoplasias	Trastornos idiopáticos
Malformaciones vasculares	Terapéutica trombolítica	
Alteraciones hematológicas	Fármacos simpaticomiméticos	

horas, y más tarde empeora el estado de conciencia y la focalización neurológica a causa del edema cerebral. Las manifestaciones clínicas dependen del tamaño, la localización y la causa de la hemorragia intracerebral. Los síntomas acompañantes más frecuentes son cefalea, vómito, alteración del estado de alerta y rigidez de la nuca.

Las cefaleas son secundarias a las hemorragias grandes, pero no a las pequeñas. El vómito es frecuente en las hemorragias supratentoriales, y cuando se asocia a hemorragias infratentoriales suele ser secundario al aumento de la presión intracraneal. La pérdida del estado de alerta es secundaria a las hemorragias hemisféricas y del tronco encefálico. La rigidez de la nuca ocurre cuando hay sangre en el líquido cefalorraquídeo o rotura ventricular.

Hemorragias supratentoriales

Hemorragia en putamen y cápsula interna

Es el sitio más frecuente de localización. Puede estar en el núcleo o extenderse a la cápsula interna o sustancia blanca de los lóbulos frontales o temporales, o bien comunicarse con los ventrículos laterales. El síndrome clínico se caracteriza por la instalación en segundos o minutos de hemiplejía contralateral acompañada de déficit sensitivo, hemianopsia y afasia en el caso del hemisferio dominante; si se afecta el hemisferio no dominante ocurre anosmia. Si se trata de una hemorragia importante, el paciente puede llegar en estado de coma, con respiración irregular o intermitente, pupila ipsilateral dilatada y arrefléxica, signo de Babinsky o respuesta extensora positiva y rigidez de decerebración.

Hemorragia talámica

Afecta el tálamo y la cápsula interna adyacente; se manifiesta por déficit contralateral motor y sensitivo. El síndrome sensitivo es una anestesia completa para todos los tipos de sensibilidad del hemicuerpo contralateral a la lesión. El déficit motor es de predominio proximal en la extremidad superior y no es raro que se relacione con el síndrome cerebeloso. El tamaño del hematoma determina el estado de conciencia, que puede variar desde estado de alerta hasta coma profundo. En las localizaciones del hemisferio dominante podrá acompañarse de afasia motora. En caso de presentarse en el hemisferio no dominante puede cursar con anosognosia, hemisomatognosia y fenómenos de negligencia espacial o motriz. Si la hemorragia se extiende hacia el mesencéfalo produce trastornos visuales, así como desviación de la mirada hacia abajo y hacia adentro, y parálisis de la mirada vertical. Las pupilas son mióticas, y si existe anisocoria, la de menor diámetro corresponde al lado de la lesión. El reflejo fotomotor puede estar conservado con respuesta débil o abolido, nistagmo refractario, ptosis y miosis ipsolaterales, ausencia de convergencia y alteraciones de la mirada lateral. En caso de hemorragia extensa, el paciente puede llegar en estado de coma y ocurrir la muerte en breve tiempo.

En la hemorragia talámica existe anestesia completa en el hemicuerpo contralateral a la lesión; el déficit motor también es contralateral, pero de predominio proximal

Hemorragias lobares

Constituyen 25 a 30% de las hemorragias intracerebrales. Desde el punto de vista topográfico no se respetan los límites de cada lóbulo. Se denominan así porque la hemorragia se localiza a nivel subcortical, de preferencia en la zona de transición entre la sustancia gris y la blanca. El cuadro clínico corresponde a cada lóbulo afectado; a veces es difícil el diagnóstico diferencial con los infartos isquémicos de tamaño pequeño. Son frecuentes las crisis parciales o secundarias generalizadas. La causa principal comprende malformaciones arteriovenosas en los jóvenes e hipertensión arterial en la edad avanzada.

Las hemorragias en el lóbulo frontal se manifiestan con cefalea bifrontal y hemiparesia contralateral, las cuales afectan las extremidades superiores e inferiores, el reflejo de presión forzada y la afasia motora. En las hemorragias de gran tamaño se observa mirada horizontal ipsilateral y depresión del nivel de conciencia. Los hematomas del lóbulo parietal producen cefalea en el lado de la hemorragia, déficit motor y sensitivo contralateral y una diversidad de trastornos del campo visual. El tamaño y la localización del hematoma se correlacionan con la depresión del nivel de conciencia. Cuando

las lesiones se localizan en el lóbulo temporal la cefalea se localiza en el pabellón auricular o alrededor del ojo del lado afectado, y pueden producir hernia, incluso antes de manifestarse el déficit motor.

Hemorragias infratentoriales

Hemorragia pontina

Afecta a ambos sexos y se presenta en personas mayores de 40 años. En general es secundaria a hipertensión arterial, malformaciones arteriovenosas y trastornos de la coagulación.

Los síntomas dependen del sitio de localización de la hemorragia. La manifestación inicial es el estado de coma, casi siempre de presentación brusca, rara vez precedido por cefalea, vómito, mutismo o un breve periodo confusional. La mayor parte de los pacientes está en coma profundo cuando acuden al hospital. La respiración se altera en el sentido del patrón periódico de Cheyne-Stokes. Puede ocurrir hipertermia hasta de 41 °C o más. Las pupilas son puntiformes y simétricas y el reflejo cilioespinal está ausente. Los reflejos oculocefálico y oculovestibular están abolidos. Las respuestas motoras son del tipo de descerebración, o bien consisten en flexión de las piernas, en tanto que los brazos permanecen flácidos.

Hemorragia cerebelosa

Los síntomas iniciales más frecuentes en la hemorragia cerebelosa son cefalea, vómito, vértigo, alteraciones de la marcha, incapacidad para mantenerse de pie y ausencia de hemiparesia o hemiplejía

Los síntomas iniciales más frecuentes son cefalea, vómito, vértigo, alteraciones de la marcha, incapacidad para mantenerse de pie y ausencia de hemiparesia o hemiplejía.

Se manifiesta como un cuadro agudo que puede estabilizarse o progresar rápidamente a lo largo de las primeras horas o días. La pérdida del estado de conciencia en forma inicial sólo se observa en 20% de los casos. Algunos de ellos recuperan posteriormente la conciencia y sólo un porcentaje menor de los pacientes llega en estado de coma al hospital. En raras ocasiones los pacientes presentan diplopía, disartria, disfagia o debilidad de las extremidades. El vértigo casi siempre se caracteriza por la posición y es la manifestación más importante y duradera de los pequeños hematomas. Las alteraciones de la marcha, aunque son poco valorables en los primeros momentos, son prácticamente constantes y consisten en ataxia con marcada lateralización.

Diagnóstico

La tomografía axial computada es el método ideal para el diagnóstico de hemorragia intracerebral aguda; en la tomografía simple se observa una zona hiperdensa, rodeada de edema, con efecto de masa que no se modifica con el medio de contraste

La tomografía axial computada es el método ideal para el diagnóstico de hemorragia intracerebral aguda. En la tomografía simple se observa una zona hiperdensa, rodeada de edema, con efecto de masa que no se modifica con el medio de contraste. Puede localizarse en los núcleos basales y se extiende a la sustancia blanca. Los hematomas de la región talámica se extienden a la cápsula interna, tercer ventrículo y tronco cerebral. Puede observarse rotura ventricular en 62% de los casos.

Mediante resonancia magnética se establece el diagnóstico, y de acuerdo con la evolución se reconocen diferentes fases. En la fase hiperaguda (4 a 6 h) se observa una imagen isointensa en la secuencia de T1 y T2. En la fase aguda (1 a 3 días) se observa una zona isointensa en T1 e hipointensa en T2, y edema perilesional. La fase subaguda temprana (4 a 7 días) manifiesta una imagen hiperintensa en las secuencias T1 y T2 con una zona central isointensa en T1 e hipointensa en T2 con edema perilesional. La angiografía demuestra un efecto de masa avascular que se observa con los hematomas mayores de 2 cm. Es útil para excluir malformaciones arteriovenosas, aneurisma y tumor como causa de hemorragia intracerebral.

Tratamiento

La terapéutica de la hemorragia intracerebral tiene dos aspectos: 1) tratamiento de la presión intracerebral, y 2) tratamiento quirúrgico.

Tratamiento de la hipertensión intracraneal

La elevación de la presión intracraneal ocurre en la etapa aguda de la hemorragia intracraneal. El incremento de la presión intracraneal disminuye la presión de perfusión cerebral, generando mayor compromiso neurológico. El aumento de la presión intracraneal es consecuencia del propio efecto del hematoma y de la participación de diversos factores, como hipertensión arterial, elevación de la presión intratorácica, hipoxia, hipertermia y crisis convulsivas.

Es importante controlar la hipertensión arterial, ya que el descontrol de la misma incrementa la presión intracraneal en las áreas de autorregulación del cerebro y favorece el edema cerebral. No hay tratamiento establecido para el control de la hipertensión arterial, pero se recomienda el uso de vasodilatadores cerebrales. En general se utiliza la combinación de labetalol y furosemida para los casos de descontrol leve a moderado. Cuando la hipertensión es grave y hay poca respuesta al tratamiento se pueden utilizar vasodilatadores de acción rápida, como el nitroprusiato de sodio. La presión intracraneal suele aumentar como consecuencia de elevación de la presión intratorácica, que se incrementa debido a aspiración endotraqueal, tos, fisioterapia respiratoria y el uso de presión positiva espiratoria. Sin embargo, estas medidas se realizan para mantener la permeabilidad de la vía respiratoria y lograr una adecuada oxigenación; para ello, algunos autores recomiendan mantener una pO_2 arterial entre 100 y 150 mmHg. La hipoxemia aumenta el flujo y el volumen sanguíneo con incremento de la presión intracraneal. La hipertermia puede ser consecuencia de algún proceso infeccioso. Debe iniciarse el tratamiento de inmediato, ya que la hipertermia provoca aumento del flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal. El control de las crisis convulsivas se debe iniciar con diazepam intravenoso y posteriormente se utilizará fenitoína o fenobarbital endovenoso. Si no hay un adecuado control de las crisis convulsivas, se incrementa la presión intracraneal.

El tratamiento específico de la elevación de la presión intracraneal se efectúa en tres formas: 1) la hiperventilación disminuye la presión intracraneal por vasoconstricción cerebral; el efecto es inmediato y por lo general tolerable; la pCO_2 ideal es entre 28 y 35 mmHg; la desventaja del tratamiento es que tiene efecto transitorio y provoca hipotensión; 2) los diuréticos osmóticos actúan en forma inmediata; el agente más utilizado es el manitol en dosis de 0.5 a 1 g/kg durante dos o tres días; 3) los barbitúricos en dosis altas son muy eficaces para disminuir la presión intracraneal; el agente más empleado es el tiopental en dosis de 1 a 5 mg/kg; la desventaja de este tratamiento es la hipotensión arterial. Los corticosteroides no se recomiendan en el tratamiento del edema cerebral.

El tratamiento específico de la elevación de la presión intracraneal se efectúa mediante hiperventilación, diuréticos osmóticos y barbitúricos en dosis altas

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la hemorragia intracraneal es controvertido. Sin embargo, los procedimientos realizados en las hemorragias intracerebrales lobares y cerebelosas han mostrado buenos resultados.

El procedimiento quirúrgico en las hemorragias lobares se realiza cuando el hematoma tiene localización superficial, el tamaño promedio entre 2 y 4 cm y se relaciona con deterioro clínico del nivel de conciencia o aumento de tamaño del hematoma en la tomografía. No se recomienda el tratamiento quirúrgico en los hematomas menores de 2 cm o mayores de 4 cm. No está indicado el tratamiento quirúrgico en las hemorragias del tálamo y del tronco cerebral. Cuando la hemorragia parenquimatosa se abre a los ventrículos laterales está indicado el drenaje ventricular mediante ventriculostomía o derivación.

Hemorragia subaracnoidea

Definición

La hemorragia subaracnoidea es la extravasación o salida de sangre al espacio subaracnoideo a partir de un vaso venoso o arterial.

Causas

Las causas de la hemorragia subaracnoidea son traumáticas y no traumáticas; entre ellas se encuentran las originadas por rotura de aneurismas (50 a 70%), malformaciones vasculares (10 a 15%) y de causa no identificable (15 a 20%). En este capítulo no se incluye la hemorragia subaracnoidea de tipo traumático (cuadro 170-7).

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico es variable, y depende de la causa y la topografía del sangrado. El síntoma más característico es la cefalea. Se presenta en reposo y hasta 50% se relaciona con algún esfuerzo intenso (deporte, defecación, trabajo o actividad sexual). Según la magnitud de la hemorragia aparecen otras manifestaciones, como pérdida de la conciencia, crisis convulsivas, déficit motor o sensitivo, o disfunción de los nervios craneales.

Deben buscarse algunos signos clave, como rigidez de la nuca, y los signos meníngeos de Kóerning y Brudzinsky que ocurren en las seis primeras horas; otro signo es la hemorragia prerretiniana.

También puede manifestarse repuesta plantar extensora, déficit motor o sensitivo y parálisis del III nervio craneal.

Debe valorarse el grado de deterioro neurológico con la escala de Hunt y Hess modificada por Hunt y Kosnik (cuadro 170-8). Otra clasificación propuesta es la de la Federación Internacional de Cirugía Neurológica, en la que se combina la escala del coma de Glasgow y el estado neurológico del paciente.

Las manifestaciones del déficit neurológico tardío son secundarias a una nueva rotura del vaso lesionado, hidrocefalia y vasospasmo. La rotura del vaso se produce entre las 24 y las 48 horas posteriores a la hemorragia subaracnoidea. La hidrocefalia se instala en días o semanas y produce somnolencia, estupor o coma; puede resolverse espontáneamente o requerir tratamiento quirúrgico con derivación. La hidrocefalia crónica se manifiesta por dificultad de la marcha, incontinencia o alteraciones mentales. El vasospasmo produce isquemia e infartos sintomáticos en 30% de los pacientes y es la principal causa de morbilidad y mortalidad. El cuadro clínico se manifiesta a los cuatro a 14 días posteriores a la hemorragia.

Auxiliares de diagnóstico

El estudio de elección en la hemorragia subaracnoidea es la tomografía; en el estudio simple sin medio de contraste se observa hiperdensidad en las cisternas, surcos y cisuras del cerebro

La tomografía axial computada de cráneo es el estudio de elección. Cuando se realiza en las primeras 72 horas, se establece el diagnóstico en 80% de los casos. El estudio es simple, sin medio de contraste y se observa hiperdensidad en las cisternas, surcos y cisuras del cerebro. La angiografía está indicada cuando se sospechan aneurismas, y es útil para localizar los vasos afectados y determinar si existen otros vasos alterados. La resonancia magnética ayuda a identificar hemorragia subaracnoidea, pero no es el estudio de elección para establecer el diagnóstico.

La punción lumbar está indicada sólo en dos situaciones: 1) cuando la tomografía de cráneo no se puede realizar, y 2) cuando la tomografía de cráneo es normal para demostrar la presencia de sangre en el líquido cefalorraquídeo.

Diagnóstico

Los criterios clínicos para el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea son: 1) cefalea intensa que no cede en las primeras horas y que puede acompañarse de náuseas y

Cuadro 170-7. Causas de hemorragia subaracnoidea no traumática

Aneurismas cerebrales	Trastornos hematológicos	Infecciones
Malformación arteriovenosa	Neoplasias	Idiopáticas
Vasculitis	Infarto hemorrágico arterial o venoso	

Cuadro 170-8. Clasificación de la hemorragia subaracnoidea según Hunt y Hess modificada por Hunt y Kasnik

Grado	Condición
0	Aneurisma no roto
1	Asintomática o con cefalea mínima y leve rigidez de nuca
1A	Sin reacción meníngea o cerebral aguda, pero con déficit neurológico fijo
2	Cefalea moderada a grave, rigidez de nuca, sin déficit neurológico fuera de parálisis del III par
3	Somnolencia, confusión o déficit focal leve
4	Estupor, hemiparesia moderada a grave
5	Coma profundo, rigidez de descerebración, apariencia <i>pre mortem</i>

vómito o puede no hacerlo; 2) pérdida de la conciencia; 3) presencia de signos focales; 4) aparición de signos meníngeos en las primeras seis horas, y 5) presencia de hemorragias subhialoideas en el fondo del ojo.

La hemorragia subaracnoidea se confirma mediante tomografía axial de cráneo.

Tratamiento

Vasospasmo

El objetivo de la terapéutica es prevenir el vasospasmo, para lo cual hay tres formas de interacción farmacológicas de la triple H (femodilución, hipervolemia e inducción de la hipertensión), las cuales disminuyen el vasospasmo.

En la hemodilución se modifica la viscosidad de la sangre para favorecer su movilización en los vasos más estrechos. El hematócrito debe disminuirse a valores menores de 35% con la administración de 2 a 3 L/día de cristaloides, albúmina, plasma, soluciones con derivados de almidón o dextrán de bajo peso molecular. La inducción de hipertensión arterial se realiza cuando la causa de la hemorragia subaracnoidea está controlada. Se administra dopamina y dobutamina; la dosis inicial es de 5 mg y se aumenta en forma progresiva de 3 a 5 mg hasta obtener una presión media de 110 o 120 mmHg. La tercera forma es la hiperdinámica, en la cual se induce hipervolemia con la administración de 2 L de cristaloides (solución mixta o de Hartmann) y 500 ml de solución de dextrán-40. El tratamiento es independiente de la corrección de la hemorragia subaracnoidea.

Otro tratamiento consiste en el uso de bloqueadores de los canales del calcio, que inicialmente se emplearon para disminuir el vasospasmo. El fármaco más utilizado es la nimodipina. Su uso en los pacientes con hemorragia subaracnoidea mejora el pronóstico por su efecto de protección celular. La dosis es 60 mg por vía oral cada 6 h o 2 mg/h por vía intravenosa durante una semana; la duración del tratamiento es de 21 días. Es ineficaz cuando se inicia después de las primeras 48 a 72 horas.

Para prevenir el vasospasmo debe realizarse hemodilución, hipervolemia e inducción de la hipertensión

Prevención de la hemorragia

Las complicaciones ocurren en las primeras 24 a 48 horas y la causa más frecuente es el resangrado del aneurisma. Por tanto, la prevención es la oclusión de la lesión mediante procedimiento quirúrgico o endovascular. Es importante el control de la presión arterial. La cifra diastólica debe mantenerse en una media de 100 mmHg. El tratamiento es con propranolol. Además, hay que mantener al paciente tranquilo e inmovilizado.

Otra medida para disminuir la presión intracraneal es la extracción de líquido cefalorraquídeo. Debe realizarse con precaución y sólo debe extraerse un máximo de 20 a 30 mlilitros. Si es necesario se recomienda sedar al paciente con benzodiazepinas o barbitúricos después de la valoración neurológica. La administración de anticonvulsivos está indicada si hay antecedentes de crisis convulsivas o hematoma parenquimatoso.

Las complicaciones aparecen en las primeras 24 a 48 horas y la causa más frecuente es el resangrado del aneurisma; por lo tanto, la prevención es la oclusión de la lesión mediante procedimiento quirúrgico o endovascular

Tratamiento endovascular

Es una alternativa para la obliteración de los aneurismas pero aún se encuentra en fase de experimentación. Asimismo, se supone que puede realizarse angioplastia transcatéter para el vasospasmo, pero faltan estudios mejor diseñados para utilizarlo como método sistemático.

TROMBOSIS VENOSA

La trombosis venosa intracraneal ocurre en diversas circunstancias; la más frecuente es durante el embarazo, cuando las mujeres tienen mayor posibilidad de sufrirla (4:1) debido a cambios en las condiciones normales de hemostasia

La trombosis venosa intracraneal ocurre en diversas circunstancias; la más frecuente es durante el embarazo, cuando las mujeres tienen mayor posibilidad de sufrirla (4:1) debido a cambios en las condiciones normales de hemostasia, por aumento de los factores V, VII, VIII y fibrinógeno, y por disminución de la antitrombina III y las proteínas C y S; el déficit de estas últimas puede hacerse patente en el curso de la gestación. Las modificaciones en la coagulación son más notorias cerca del parto, por lo que la trombosis venosa intracraneal también es más frecuente al final del embarazo, aunque puede ocurrir durante el puerperio.

Hay un caso en cada 3 000 partos y la localización más frecuente es en el seno longitudinal superior; esta última es la más constante como complicación del embarazo, seguida por la del seno lateral, cuya causa más común es la otitis y la menos frecuente la del seno cavernoso, la cual se debe a infecciones en la cara o en los senos maxilares y etmoidales.

La trombosis del seno longitudinal superior se manifiesta por cefalea, que puede preceder hasta en varios días al resto de los signos y síntomas neurológicos, que consisten particularmente en papiledema y crisis convulsivas de tipo diverso.

La trombosis del seno lateral se manifiesta también por cefalea, cráneo hipertensivo y crisis convulsivas. La del seno cavernoso tiene como manifestaciones más frecuentes la cefalea, el cráneo hipertensivo y las crisis convulsivas, así como la presencia de quemosis y proptosis.

El auxiliar diagnóstico más útil es la resonancia magnética, que muestra edema e infarto o hemorragia en la parte superior de los hemisferios cerebrales (en el caso del seno longitudinal superior), con localización no sujeta a la topografía arterial.

El tratamiento consiste en la administración de anticoagulantes, especialmente si además de cefalea hay otras manifestaciones, como crisis convulsivas. La anticoagulación debe establecerse con heparina de bajo peso molecular durante los primeros días y debe continuarse con anticoagulantes orales (coumarínicos) durante tres meses. Deben descartarse otros factores que favorezcan la trombosis, como el déficit de proteína C y proteína S. Si la causa es la infección, debe ser tratada con precisión.

La mortalidad como complicación del embarazo oscila entre 6 y 30%, por lo que el tratamiento se establece en forma precoz y bajo vigilancia estrecha.

El tratamiento consiste en la administración de anticoagulantes, sobre todo si además de la cefalea hay otras manifestaciones, como crisis convulsivas

LECTURAS RECOMENDADAS

- Brandt T, Grau A, Hacke W. Severe stroke. *Clin Neurol* 1996;5:515-539.
- Cantú-Brito C, Barinagarrementeria F. Complicaciones cerebrovasculares durante el embarazo y el puerperio. *En: Barinagarrementeria F, Nellen H. Enfermedad Vascular Cerebral. Temas de Medicina Interna. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996;1:85.*
- Crawley F, Brown M, Clifton A. Angioplasty and stenting in the carotid and vertebral arteries. *Postgrad MedJ* 1998;74:7-10.
- Dyker AG, Lees KR. Duration of neuroprotective treatment for ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:535-42.
- Hund EF, Grau A, Hacke W. Neurocritical care for acute ischemic stroke. *Neurologic Clinics* 1995;13:511-27.
- Hund EF, Hacke W. Current trends in therapy of acute ischemic stroke. *Ann Med* 1995;27:9-12.
- Koller RL, Anderson DC. Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Postgrad Med* 1998;103:221-231.
- Ruiz-Argüelles G. Aspectos hematológicos del embarazo. *En: Fabián G (ed). Problemas Médicos del Embarazo. Temas de Medicina Interna. México: McGraw-Hill Interamericana, 1995;3:619.*
- Vega-Boada F, Davila Loaiza G. Trombosis venosa cerebral. *En: Estañol B, Ramiro M (ed). Terapéutica en Neurología. Temas de Medicina Interna. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996;4:837.*
- Zivin JA. Neuroprotective therapies in stroke. *Drugs* 1997;54 Suppl 3:83-89.

171 ■ Enfermedades por priones

Encefalopatías espongiformes, demencias transmisibles, enfermedades por virus lentos

Octavio Curiel Hernández

INTRODUCCIÓN

La palabra PRION es la contracción de los términos en inglés *protein + infectious + -on [pariide]* (partícula proteínica infecciosa) y se relaciona con un grupo de enfermedades tanto humanas como de algunos bovinos. Se caracteriza por alteraciones histopatológicas similares del sistema nervioso central, como vacuolización espongiforme que afecta cualquier parte de la materia gris, pérdida neuronal y proliferación astrocítica; puede haber placas amiloideas. El descubrimiento de dicha partícula ha causado gran controversia mundial, pues aunque no se conoce con certeza el mecanismo fisiopatológico de lesión neuronal ni su relación con padecimientos neurodegenerativos, se sabe que representa una forma biológicamente diferente y hasta ahora desconocida de transmisión de una enfermedad.

La primera enfermedad relacionada con priones fue el "scrapie" (encefalitis espongiforme) o prurigo de los borregos y de las cabras; era conocida en el Reino Unido desde hace 200 años y en 1936 fue transmitida entre corderos mediante inoculación experimental. En el decenio de 1950, el estudio epidemiológico de una enfermedad caracterizada por ataxia y demencia progresiva ocurrió entre miembros del grupo racial Fore de Papua, Nueva Guinea, y demostró que había sido transmitida mediante canibalismo ritual. Las semejanzas histopatológicas, epidemiológicas y clínicas entre el kuru y el scrapie, y la transmisión experimental del kuru a chimpancé en 1966, condujo al concepto de "demencias transmisibles" y dirigió la atención de los investigadores hacia otros procesos demenciales, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y el síndrome de Gerstman-Straussler-Scheinker (GSS) que también comparten similitudes histopatológicas y clínicas; todas ellas fueron transmitidas experimentalmente en años subsiguientes.

Efectivamente, las enfermedades relacionadas con priones son susceptibles de ser transmitidas en forma experimental del hombre a chimpancé y otros animales de experimentación; entre humanos en forma accidental o yatrogénica, o por prácticas de canibalismo. Existen formas familiares que se transmiten de padres a hijos de manera autosómica dominante.

Todos los padecimientos se caracterizan por periodos de incubación sumamente prolongados, por lo que en algún tiempo fueron conocidos como enfermedades causadas por "virus lentos"; sin embargo, hoy se sabe que los priones no contienen ácidos nucleicos, ya que resisten la inactivación por procedimientos que modifican dichos ácidos y no se ha encontrado ningún tipo de respuesta inmunológica relacionada. Al parecer se trata exclusivamente de una proteína que ha adoptado una forma anormal capaz de inducir la conversión de dicha anomalía a otras proteínas similares en un proceso exponencial progresivo. Tal vez los priones se formen a partir de una proteína celular normal (PrP^c) cuya función se desconoce, pero se sabe que se expresa en las neuronas y es producto del gen PrP localizado en el brazo corto del cromosoma 20 del hombre. Se trata de una proteína que contiene alrededor de 250 aminoácidos. Se ha postulado la hipótesis de que esta proteína se modifica alterando la secuencia de algunos aminoácidos, lo que la obliga a agregarse formando cúmulos que se depositan en las neuronas e impiden su función normal. Se desconoce por qué dicha proteína causa degeneración nerviosa, pero se sabe que puede causar apoptosis o muerte celular programada. La mayor parte de las enfermedades relacionadas se presentan en forma

La primera enfermedad relacionada con priones fue el "scrapie" o prurigo de los borregos y las cabras

En el decenio de 1950, el estudio epidemiológico de una enfermedad caracterizada por ataxia y demencia progresiva que se presentó entre miembros del grupo racial Fore de Papua, Nueva Guinea, demostró que había sido transmitida mediante canibalismo ritual

esporádica, lo que supone la mutación de la forma celular normal PrPc hacia una forma anormal llamada PrPsc (se = relacionada con scrapie).

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Es la más frecuente de este grupo de padecimientos. En 85% de los casos ocurre en forma esporádica, en 8 a 15% en forma familiar, y se ha informado de algunos casos de transmisión incidental por trasplantes de córnea, uso de aloinjertos de duramadre y aplicación de hormona del crecimiento procedente de cadáver; también se ha demostrado transmisión yatrogénica debido al uso de electrodos estereotáxicos deficientemente esterilizados. Actualmente, en la Comunidad Económica Europea se han presentado varios casos al parecer como consecuencia de una epidemia entre vacunos originada por su alimentación con harinas cárnicas obtenidas de diversas especies animales.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas prodrómicos en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob suelen ser cambios de personalidad, seguidos de demencia progresiva

Los casos esporádicos evolucionan en plazo de tres meses a un año y la presentación familiar suele ser mucho más prolongada. Los síntomas prodrómicos suelen consistir en cambios de personalidad, seguidos de demencia progresiva. La presencia de miclonías es otro signo distintivo. Posteriormente aparecen signos de afección de varias partes del sistema nervioso central, como disfunción cerebelosa y de vías piramidales, alteraciones visuales, signos extrapiramidales y alteraciones del lenguaje. Por último aparecen datos de descerebración y posturas de descorticación.

El diagnóstico en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es fundamentalmente clínico; el electroencefalograma muestra un fondo difusamente lento con complejos superpuestos; todos los estudios de laboratorio son normales; el diagnóstico de certeza se realiza mediante biopsia cerebral

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. El electroencefalograma muestra un fondo difusamente lento con complejos superpuestos. Por lo demás, todos los estudios de laboratorio, incluyendo los de líquido cefalorraquídeo, son normales. El diagnóstico de certeza sólo se logra mediante biopsia cerebral, procedimiento que ayuda a descartar otro tipo de enfermedades susceptibles de tratamiento.

Hasta el momento no existe tratamiento definitivo y todas las formas son letales a corto o mediano plazo.

SÍNDROME DE GERSTMANN-STRAUSLER-SCHEINKER

Algunos autores consideran esta enfermedad como una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Ocurre como ataxia cerebelosa crónica con signos piramidales. La demencia aparece en etapas mucho más avanzadas. La duración es alrededor de cinco años con inicio entre el tercero y el cuarto decenios de vida. Se trata de una enfermedad de transmisión genética autosómica dominante en la que se ha demostrado la mutación del gen PrP.

INSOMNIO FATAL FAMILIAR

Se trata de una enfermedad de evolución subaguda que cursa con insomnio intratable, diversos trastornos motores y disautonomías. Se acompaña también de alteraciones neuroendocrinas, como pérdida de los ciclos circadianos en la secreción de melatonina, prolactina y hormona del crecimiento; disminución de la secreción de ACTH y aumento de la secreción de cortisol. La demencia no es un dato prominente.

En Estados Unidos fallecen anualmente 100 000 personas por enfermedades relacionadas con priones. En México no hay información al respecto, y es posible que algunas de las demencias acompañadas de alteraciones cerebelosas o extrapiramidales que se observan en la práctica puedan corresponder a este tipo de padecimientos. El abandono casi total para realizar estudios post mortem ha hecho más difícil el esclarecimiento de esta duda. Las amplias facilidades actuales de transporte internacional plantean la posibilidad de diseminación de muchas enfermedades potencialmente transmisibles a países donde nunca antes se había tenido noticia de ellas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, et al. Human spongiform encephalopathy. *Ann Neurol* 1994;35:513.
- Brown P, Cathala F, Raubertas RF. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1987;37:895-904.
- Chesobro BW. Trasmissible spongiform encephalopathies: Scrapie, BSE and related human disorders. *Curr Topics Microbiol Immunol* 1991;172:1.
- Medori R. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992;326:444-9.
- Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion diseases. *Ann Neurology* 1994;35:385.
- Prusiner SB. Molecular biology of prion disease. *Science* 1991;252:1515-22.

172 ■ Meningitis bacteriana

José Luis Fuentes-Alien
 Patricio Aparicio Soto
 Ignacio Cavildo Bernal
 Luis Casanova Cardiel

DEFINICIÓN

La meningitis bacteriana es la inflamación bacteriana de las meninges; se caracteriza por incremento de los leucocitos y la presencia de bacterias en el líquido cefalorraquídeo.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En Estados Unidos se presentan tres a 10 casos de meningitis bacteriana aguda por cada 100 000 habitantes al año, con casi 40 000 casos anuales, 30% de ellos de adultos. Se desconoce la frecuencia exacta en México, pero según la tasa anterior, sería de casi 9 000 por año, ya que en los países subdesarrollados la frecuencia es más alta. La mortalidad global es de 10 a 25% y hasta de 50% en adultos. Los factores de riesgo son las infecciones respiratorias (otitis, sinusitis, mastoiditis, faringitis, neumonía) y las de vías urinarias (de importancia en pacientes ancianos y debilitados). Tener edad mayor de 50 años, consumir verduras crudas, leche bronca, quesos suaves o frescos, carne de res o pollo, o la infección por el VIH son factores que predisponen a la infección por *Listeria monocytogenes*.

CAUSAS

En México, los agentes etiológicos más frecuentes en el adulto son *Streptococcus pneumoniae*, bacilos entéricos gramnegativos y rara vez *Haemophilus influenzae*, lo cual coincide parcialmente con grandes series de casos en Latinoamérica, aun cuando éstas se refieran a pacientes pediátricos. Los agentes más frecuentes de meningitis bacteriana asociada a traumatismo craneoencefálico o cirugía craneal, derivaciones ventriculares y endocarditis son *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los agentes más comunes de meningitis bacteriana publicados en series internacionales se anotan al margen.

La causa es diferente en pacientes inmunosuprimidos con alteración de la inmunidad mediada por células (linfoma, leucemia, tratamiento crónico con corticosteroides o

Los principales agentes bacterianos de la meningitis son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Streptococcus* grupo B y *Listeria monocytogenes*

inmunosupresores, y pacientes con SIDA) y son especialmente susceptibles a microorganismos intracelulares, como *histeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides* y *Mycobacterium tuberculosis*.

FISIOPATOLOGIA

El episodio inicial es la colonización de la mucosa faríngea o de otros sitios y la invasión local, fenómenos en los que intervienen tanto la virulencia de la bacteria (adherencia mediada por fimbrias, inhibición de la fagocitosis por polisacáridos capsulares y secreción de proteasas que inactivan IgA) como los mecanismos de defensa del huésped (principalmente IgA secretoria). La infección por *L. monocytogenes* se adquiere al ingerir la bacteria, la cual atraviesa la mucosa intestinal mediante endocitosis de las células endoteliales. A lo anterior sigue una bacteriemia por microorganismos encapsulados. La cápsula de algunas bacterias tiene la capacidad de inhibir la fagocitosis por neutrófilos y la actividad bactericida mediada por complemento; en sujetos normales se activa la vía alterna del complemento para contrarrestar la infección; la alteración de esta vía alterna en sujetos con anemia de células falciformes o esplenectomizados los hace más susceptibles a infecciones por encapsulamiento.

No se conocen los mecanismos específicos de la invasión al sistema nervioso central; los sitios de entrada propuestos son los senos venosos de la duramadre, la lámina cribiforme y los plexos coroideos

No se conocen los mecanismos específicos de invasión al sistema nervioso central; los sitios de entrada propuestos son los senos venosos de la duramadre, la lámina cribiforme y los plexos coroideos; en este último sitio se ha demostrado la presencia de receptores específicos para bacterias encapsuladas. receptores que también se encuentran en el endotelio vascular cerebral. Una vez en el sistema nervioso central, los mecanismos de defensa del huésped resultan inadecuados para controlar la infección; hay deficiencia relativa del complemento, que puede inhibir la opsonización y evita la fagocitosis; los componentes del complemento que cruzan la barrera hematoencefálica son degradados por las proteasas de los leucocitos, lo que da origen a opsonización deficiente en el sitio de la infección. Las inmunoglobulinas tienen niveles más bajos que en el suero.

Las alteraciones de la barrera hematoencefálica son secundarias a efectos citotóxicos directos del lipopolisacárido sobre el endotelio vascular cerebral y a través de la inducción de citocinas, como interleucina-1 (IL-1 a y 3), factor de necrosis tumoral, factor activador de plaquetas o prostaglandinas. Estas moléculas de adherencia de leucocito a endotelio son causa de la inflamación del espacio subaracnoideo; los niveles elevados de interleucina-1, de factores de necrosis tumoral y actividades de plaquetas se han asociado a la gravedad del trastorno. Todos los acontecimientos anteriores aumentan la presión intracraneal; el edema cerebral es la principal causa de este incremento, producido por mecanismos citotóxicos, como lipopolisacáridos, citotoxinas y metabolitos secundarios de los neutrófilos; mecanismos vasógenos debido al aumento de permeabilidad vascular con pérdida de la barrera hematoencefálica, o mecanismos intersticiales que reflejan la obstrucción al flujo normal de líquido cefalorraquídeo. La inflamación del espacio subaracnoideo también provoca vasculitis cerebral, lo cual origina adelgazamiento o trombosis de los vasos sanguíneos cerebrales, con isquemia e infarto subsecuente del parénquima cerebral; lo anterior explica las focalizaciones neurológicas encontradas en la meningitis bacteriana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas derivan de cuatro síndromes: febril, meníngeo, infeccioso y de hipertensión craneal.

La meningitis bacteriana por lo general es precedida de una infección en vías respiratorias superiores o inferiores, en la cual ya puede haber fiebre; la presentación es aguda con evolución en dos a cuatro días, de ordinario menos de una semana, con cefalea, náuseas, vómito, fiebre, signos meníngeos (rigidez de nuca, signos de Kernig, de Brudzinski, de Binda) y alteraciones del estado mental.

Todos los pacientes tienen algún grado de alteración del estado mental, desde letargo, irritabilidad o estado disfuncional agudo hasta estupor y coma. Son menos frecuen-

tes las crisis convulsivas (5 a 35 % en casos de *S. pneumoniae*) y los datos de focalización. Los signos neurológicos focales, como hemiparesia, parálisis facial y defectos de campos visuales ocurren en 15% de los casos y reflejan la posible presencia de trombosis arterial o venosa cortical secundaria al edema, e inflamación. Dado que los pares craneales y nervios espinales cruzan el espacio subaracnoideo, pueden estar irritados en 5 a 30% de los casos de meningitis basal; la sordera y las alteraciones vestibulares son bien conocidas. Existe parálisis del IV par, por lo general transitoria, al inicio de la enfermedad. El papiledema se manifiesta en menos de 1 % de los casos, es más frecuente en meningitis tuberculosa e indica la necesidad de realizar tomografía computada de cráneo antes de efectuar punción lumbar diagnóstica para descartar la presencia de absceso cerebral, trombosis de senos venosos o colección subdural. La presencia de herpes simple labial es un dato característico, especialmente en situaciones debidas a *S. pneumoniae* o meningococo. Las petequias son resultado de embolia, en particular por meningococos, pero también se observan en casos de meningitis por neumococo, enterovirus y citomegalovirus. La erupción cutánea se observa hasta en 50% de los casos. Cuando ocurre hipotermia y choque se debe sospechar insuficiencia suprarrenal aguda por coagulación intravascular diseminada, el llamado síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Al margen de este párrafo se anotan los datos clínicos de meningitis por *L. monocytogenes* debido a su creciente importancia en personas inmunocomprometidas, embarazadas, ancianos, y pacientes con cirrosis.

Las características particulares de la meningitis por *L. monocytogenes* consisten en lo siguiente: aunque la aparición suele ser aguda, también puede ser subaguda o de tipo meningitis tuberculosa; la rigidez de la nuca es menos frecuente; son comunes los trastornos del movimiento; son más comunes las convulsiones; son frecuentes los cambios del estado mental; hay mayor frecuencia de hemocultivos positivos; el frotis del líquido cefalorraquídeo suele ser gramnegativo; la glucosa anormal es mayor en 60% de los casos; hay predominio de mononucleares

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Después de sospechar el diagnóstico se procede a realizar punción lumbar. La presión inicial del líquido cefalorraquídeo por lo general es mayor de 120 mmH₂O, pero si es mayor de 500 mmH₂O debe sospecharse neoplasia. El aspecto del líquido cefalorraquídeo es turbio y se describe como "agua de coco". La celularidad está muy aumentada, con cifras entre 300 y 2 000 células, con claro predominio de polimorfonucleares, aunque 10% de los pacientes inicialmente muestran linfocitosis. El nivel de proteínas está elevado (100 a 200 mg/100 ml) y la glucosa se encuentra en niveles inferiores a 30 mg/100 ml. El siguiente paso consiste en realizar frotis del sedimento del líquido cefalorraquídeo para tinción con Gram y Ziehl-Neelsen. Con tinción de Gram se pueden identificar bacterias en el frotis hasta en 60% de los casos, por lo que es imprescindible su realización. Los hallazgos preliminares de esta observación y de las pruebas que se mencionan más adelante deben ser confirmadas mediante cultivo.

Después de sospechar el diagnóstico se procede a realizar punción lumbar; el aspecto del líquido cefalorraquídeo es turbio y se describe como "agua de coco"; la celularidad está muy aumentada, con cifras entre 300 y 2 000 células

Hay varias técnicas para demostrar la presencia de antígeno bacteriano en líquido cefalorraquídeo y las sensibilidades consisten en 81 a 100% para la aglutinación en látex, 81 a 100% para coaglutinación, 32 a 95% para contrainmunolectroforesis, 68 a 86% para ensayo de Dot-blot y 40 a 100% para la prueba ELISA. La especificidad en general se acerca a 100%. Debido a estos resultados al parecer no es necesario implantar técnicas más complejas, como ampliación de DNA bacteriano (proteína C reactiva).

La información anterior se deriva de series extranjeras. En México no se dispone de datos confiables, además de que el paciente llega a los hospitales después de tratamientos antimicrobianos previos que modifican tanto el cuadro clínico como las características del líquido cefalorraquídeo. Hay otros datos de laboratorio frecuentes pero inespecíficos, como leucocitosis, trombocitopenia, tiempos de coagulación más largos, etc. La realización de hemocultivos puede dar resultados positivos en porcentaje variable.

No hay información que justifique el uso de cefalosporinas de tercera generación como tratamiento empírico ante un cuadro de meningitis del adulto, a menos que se sospeche o se demuestre que es causada por gramnegativos

La tomografía computada de cráneo está indicada en pacientes con papiledema y datos de focalización para descartar lesión que ocupa espacio; sin embargo, tanto la tomografía computada de cráneo como la resonancia magnética nuclear son innecesarias en la mayor parte de los casos.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Con un cuadro clínico y líquido cefalorraquídeo característicos no hay dificultad para efectuar diagnóstico de presunción de meningitis bacteriana; sin embargo, debido a las modificaciones del líquido cefalorraquídeo por tratamiento antibiótico ineficaz o

subóptimo, en México es frecuente tener que hacer diagnóstico diferencial con todas las causas de meningitis aséptica.

TRATAMIENTO

Debido a que *S. pneumoniae* es el agente causal más frecuente, lo ideal es tener conocimiento preciso de la susceptibilidad de este germen a la penicilina G sódica cristalina. Si los niveles de susceptibilidad son menores de 0.1 g/ml, el tratamiento de elección es penicilina G sódica cristalina; si los niveles están entre 0.1 y 1.0 g/ml (estreptococo relativamente resistente a la penicilina), el tratamiento indicado es cefalosporina de tercera generación (en general cefotaxima); si el nivel es mayor de 2 g/ml (estreptococo altamente resistente a la penicilina), el tratamiento de elección es vancomicina. Si no se dispone de esa información es necesario conocer el porcentaje de cepas de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina en la localidad donde se atiende al paciente.

En México es difícil disponer de estos datos, por lo que entonces se iniciará tratamiento empírico con penicilina G sódica cristalina (24 millones diarios, divididos en dosis cada cuatro horas); no hay información concerniente que justifique el uso de cefalosporinas de tercera generación como tratamiento empírico en un cuadro de meningitis del adulto, a menos que se sospeche o se demuestre que es causada por gramnegativos. Si el origen es el meningococo, el tratamiento de elección consiste en penicilina o ampicilina. En caso de demostrarse meningitis por *histeria* el tratamiento alternativo será cotrimoxazol, 5 mg/kg/día, o vancomicina, 500 mg cada seis horas.

En los casos de meningitis bacteriana asociados a derivación del líquido cefalorraquídeo es necesario tener un cultivo positivo, ya que el tratamiento es por completo diferente de acuerdo con los dos factores más comunes; en caso de *Pseudomonas*, la elección es ceftazidima, 2 g c/8 h, IV, más un aminoglucósido intravenoso e intracraneal (gentamicina, 4 mg c/12 h); en caso de no haber respuesta se pueden usar quinolonas (ciprofloxacina, 400 mg c/12 h, IV). Si la causa es estafilococo se deberá descartar resistencia a la meticilina; si ésta no se demuestra, el tratamiento de elección será dicloxacilina, 2 g c/6 h, IV. Si hay resistencia a la meticilina (rara en México), la elección es vancomicina, 1 g c/12 h, IV, más 4 a 10 mg en una dosis diaria por vía intracraneal. Si no se elimina la derivación infectada es más difícil la curación.

El tratamiento anticonvulsivo se recomienda principalmente en casos de meningitis por *S. pneumoniae*.

PROFILAXIS

El uso de la vacuna polivalente antineumocócica protege contra 23 serotipos que causan la mayor parte de los casos (85%) de infecciones por *S. pneumoniae*; se recomienda emplearla en adultos con alto riesgo de desarrollar infecciones de vías respiratorias inferiores y en aquellos con riesgo de enfermedad neumocócica, como sujetos esplenectomizados o con asplenia funcional, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, cirrosis, alcoholismo, insuficiencia renal y otras inmunosupresiones. La vacuna contra *H. influenzae* ha abatido los problemas en niños. En adultos no es necesaria su aplicación. La quimioprofilaxis está indicada en contactos estrechos de meningococemia y contactos familiares de meningitis por *H. influenzae*.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Berk SL, McCabe WR. Meningitis caused by gram-negative bacilli. *Ann Intern Med* 1980;93:253.
 Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21.
 Klein O, Neu HC. Use of antimicrobial agents to treat central nervous system infection. *Neurosurg Clin North Amer* 1992;3(2):323.
 Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1-11.
 Schlech W. The epidemiology of bacterial meningitis. En: Schönfeld H, Helwing H (ed). *Bacterial meningitis*. *Antibiot Chemother* 1992;45:5.

Si la causa es estafilococo se debe descartar resistencia a la meticilina; si ésta no se demuestra, el tratamiento de elección es dicloxacilina; si hay resistencia a la meticilina el tratamiento de elección es vancomicina

La vacuna contra *H. influenzae* ha abatido los problemas en niños; en adultos no se necesita aplicarla; la quimioprofilaxis está indicada en contactos estrechos de meningococemia y contactos familiares de meningitis por este germen

- Schlech W. The epidemiology of bacterial meningitis: summary of workshop. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:929.
- Sepkowitz K, Armstrong D. Bacterial meningitis in the immunocompromised host. En: Schönfeld H, Helwing H (ed). *Bacterial meningitis. Antibiot Chemother* 1992;45:262.
- Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med* 1990;112:610.
- Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:555.
- Zurita J, Naranjo A, Ontaneda S, Quiñones E. Meningitis bacteriana en la infancia: Una revisión de 357 casos en un periodo de seis años en Quito. *Enf Infecc Microb* 1995;15:121-125.

173 ■ Meningitis tuberculosa

Patricio Aparicio Soto
Ignacio Cavildo Bernal
José Luis Fuentes-Alien

DEFINICIÓN

La meningitis tuberculosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* es la forma más frecuente de tuberculosis del sistema nervioso central, en tanto que los tuberculomas intracerebrales únicos o múltiples se presentan con menor frecuencia.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Su mayor frecuencia es en niños menores de cuatro años y en numerosos casos ocurre en adultos jóvenes. No hay predominio por sexo. En Estados Unidos representa la sexta forma más común de tuberculosis extrapulmonar; corresponde a 5.4% de las tuberculosis extrapulmonares y a 1 % de las tuberculosis informadas a los Centers for Disease Control. Se informa una letalidad de 20 a 44%, que puede llegar hasta 60% en mayores de 50 años de edad o a 80 % de quienes han estado enfermos por más de dos meses sin tratamiento. Los factores del huésped que influyen en el desarrollo de meningitis tuberculosa son edad avanzada, uso de fármacos inmunosupresores, linfoma, alcoholismo, uso de drogas inyectables e infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Los factores de riesgo de meningitis tuberculosa son edad avanzada, fármacos inmunosupresores, linfoma, alcoholismo, drogas inyectables, infección por VIH

PATOGENIA

Rich y McCordock propusieron que *M. tuberculosis* llega al sistema nervioso central por vía hematogénica durante la primoinfección en 70 a 90% de los casos. En el resto de los enfermos la diseminación ocurre durante una tuberculosis de reactivación en otro sitio del organismo, o bien por contigüidad con focos de otomastoiditis tuberculosa o mal de Pott. Las siembras bacilares en cerebro y meninges dan lugar a la formación de granulomas caseosos (focos de Rich) que contienen bacilos viables. Estos bacilos permanecen en estado latente hasta que el huésped presenta deterioro transitorio de la inmunidad celular, momento en que se reactivan y se multiplican. Algunos granulomas se rompen y vacían su contenido de caseum y bacilos hacia el espacio subaracnoideo y provocan una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, con inflamación y exudado que se vuelve denso, gelatinoso y se extiende desde el puente hasta el quiasma óptico; con el tiempo el material se torna fibroso, y rodea y comprime a los nervios craneales, y algunas arterias y venas.

En etapa tardía, la degeneración fibrinoide en el interior de pequeñas arterias y venas puede producir aneurisma, trombos y hemorragia focal, lo que origina lesiones encefálicas múltiples y dispersas. La vasculitis intracraneal es un dato común en los pacientes que mueren por meningitis tuberculosa. La aracnoiditis basal impide la circulación y la resorción del líquido cefalorraquídeo, y da lugar a hidrocefalia comunicante. En etapas avanzadas, en ambos casos puede aparecer hernia del tallo cerebral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico es insidioso con fiebre, cefalea, vómito, confusión, síndrome meníngeo, y alteración de pares craneales

El inicio es insidioso, con malestar general, irritabilidad, cambios de personalidad, cefalea progresiva y fiebre de grado variable. Entre la segunda y la cuarta semanas de evolución ocurren náuseas, vómito y confusión; la cefalea aumenta y aparecen signos de irritación meníngea (rigidez de nuca, signos de Kernig, Brudzinski y Binda) y afectación de los pares craneales II, III, IV y VII. Con el tiempo, los signos mencionados se hacen más evidentes y pueden aparecer crisis convulsivas, hemiparesia o hemiplegia. En 50% de los pacientes aparece papiledema. En menores de 14 años es frecuente la aracnoiditis optoquiasmática, que es causa de ceguera. También puede presentarse un cuadro de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Algunos pacientes cursan con un cuadro agudo, rápidamente progresivo, similar a una meningitis purulenta, en tanto que otros presentan un síndrome demencial de lenta evolución.

El British Research Council (1948) asoció el pronóstico con una clasificación clínica del estado neurológico, como sigue: *estadio I*, consciente, sin signos neurológicos focales ni datos de hidrocefalia; *estadio II*, confusión, meningismo, datos de hipertensión intracraneal o signos de déficit neurológico focal (pares craneales); *estadio III*, estupor o coma, paraplejía o hemiplejía evidente. Los pacientes en el estadio I tienen probabilidad de recuperación, en tanto que la mitad de los pacientes en el estadio III mueren o sobreviven con secuelas neurológicas graves.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El líquido cefalorraquídeo muestra un aspecto xantocrómico, con aumento de células y predominio de mononucleares, aumento de las proteínas y disminución notable de la glucosa

Debe sospecharse meningitis bacteriana ante un cuadro clínico de meningitis subaguda o crónica, acompañada de papiledema, afectación de pares craneales y paresia de extremidades. El estudio que apoya la sospecha es el examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo, el cual muestra un aspecto xantocrómico; la celularidad se encuentra entre 100 y 500 mg/100 ml; suele ser 40% menor que la concentración de la glucosa sanguínea, y los cloruros suelen estar en valores bajos.

Diagnóstico bacteriológico

El frotis de líquido cefalorraquídeo con tinción de Ziehl-Neelsen tiene sensibilidad de 20 a 40% y especificidad de 78%; el cultivo tiene sensibilidad de 40% con especificidad de 100%; la positividad del frotis y del cultivo las aumenta hasta 87 y 83%, respectivamente, si se toman cuatro muestras de los tres primeros días del tratamiento. La detección de *M. tuberculosis* mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa tiene sensibilidad de 90% con especificidad cercana a 100 por ciento.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es con rifampicina, asociada a isoniazida y pirazinamida o etambutol

El tratamiento de elección es rifampicina en dosis de 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg/día) más isoniazida en dosis de 5 mg/kg/día (máximo, 300 mg/kg/día) más pirazinamida en dosis de 25 mg/kg/día (máximo, 2 g/día) o etambutol en dosis de 15 a 25 mg/kg/día (máximo, 1 200 mg/día). Conviene agregar dexametasona para disminuir el edema cerebral y reducir la probabilidad de fibrosis meníngea basal. También se sugiere difenilhidantoína como anticonvulsivo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Hass DW, Des Prez RM. *Mycobacterium tuberculosis*. En: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (ed). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill-Livingstone, 1995;2234.
- Leonard JM, Des Prez RM. Tuberculous meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:769.
- Price HI, Danzinger A. Computed tomography in cranial tuberculosis. *Am J Rad* 1978;130:769.
- Reider HL, Cauthern GM, Bloch AB, et al. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Internal Med* 1989;149:1268.

174 ■ Meningoencefalitis viral

Leopoldo Nieto C.

Existen muchos virus con capacidad de invadir el sistema nervioso central y producir sintomatología (cuadro 174-1), aunque muchos no causan síntomas. Su capacidad infectante depende de la edad e integridad inmunológica del huésped, del área geográfica en que se encuentre, de la época del año y de su propia virulencia.

Las infecciones virales del sistema nervioso central casi siempre son secundarias o resultado final de una infección en otro tejido; se clasifican según el área afectada (meningitis, encefalitis, mielitis, etc.) o la latencia del virus infectante (agudas, virus "rápidos"; crónicas, virus "lentos"). En ocasiones la afección es de varias estructuras y la infección se denomina mediante combinación de los nombres (meningoencefalitis, encefalomielitis, etc.) (fig. 174-1).

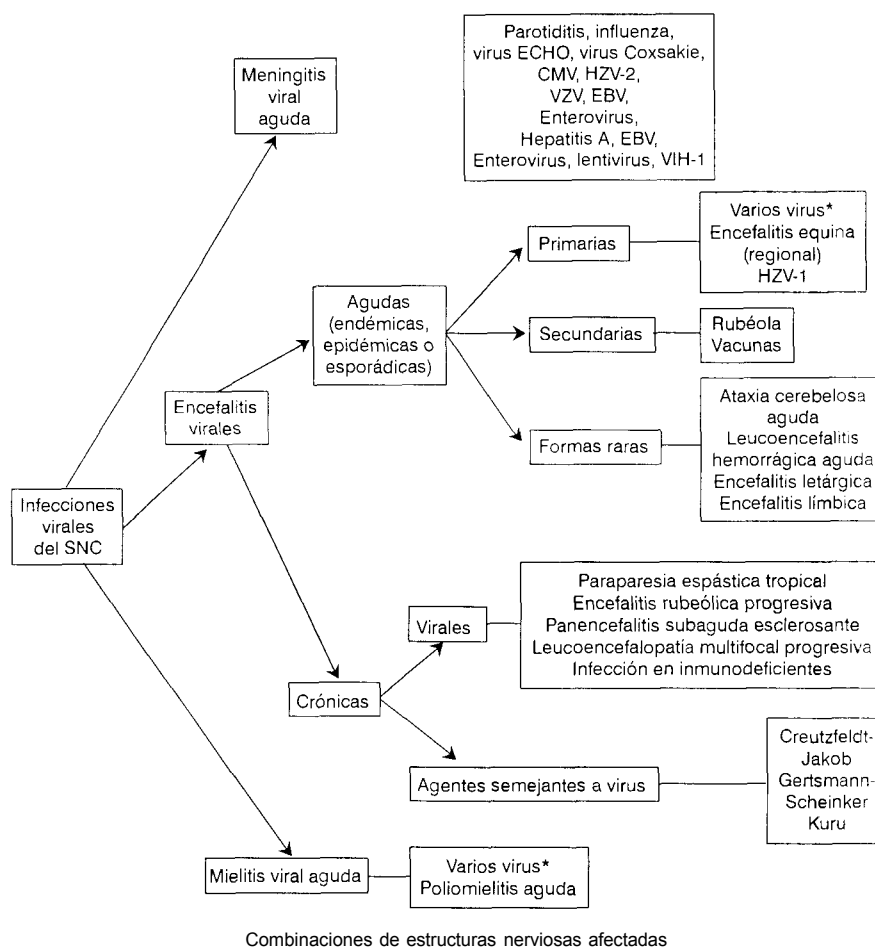
Existen muchos virus con capacidad para invadir el sistema nervioso central y producir sintomatología, aunque muchos no causan síntomas; su capacidad infectante depende de la edad e integridad inmunológica del huésped, del área geográfica en que se encuentre, de la época del año y de su propia virulencia.

Las Infecciones virales del sistema nervioso central casi siempre son secundarias o resultado final de una infección en otro tejido y se clasifican de acuerdo con el área afectada o la latencia del virus infectante.

Cuadro 174-1. Agentes causales de meningoencefalitis viral

Virus	Factores asociados	Época	Predominio de síntomas meníngeos	Predominio de síntomas encefálicos
VIH-1	Categorías de riesgo		Si	Si
Enterovirus				
Poliovirus	Aparecen en epidemias de gastroenteritis	Verano	Si	
Virus Coxsackie				
Virus ECHO				
Arbovirus				
<i>t. equinus</i>	Varía según la región	Verano		Si
Virus del herpes				
VHS-1	Semeja tumor temporal	Esporádica, invierno		
VHS-2	Neonatal			Si
VVZ	Vesículas, varicela	Invierno, primavera		
VEB	Asociado a mononucleosis			
Citomegalovirus	Niños, SIDA			
Mixovirus y paramixovirus	Raro	Invierno		
Influenza	Bronquitis en niños	Invierno		
Parainfluenza	Causa común de MA	Primavera	Si	Si
Parotiditis	Encefalomielitis	Primavera (abril)		
Rubéola				
Adenovirus	Recién nacidos			Si
Coriomeningitis linfocítica	Contacto con excretas de ratón casero	Invierno	Si	Si
Rabia	Mordedura de animal			Si

VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus varicela-zoster; VEB: virus de Epstein-Barr; MA: meningitis aséptica; VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.



* Casi los mismos que generan meningitis.

Fig. 174-1. Formas y causas de las infecciones virales del sistema nervioso central. (CMV, citomogalovirus; HZV, virus del herpes zoster; VZV, virus varicela-zoster; EBV, virus de Epstein Barr; VIH 1, virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.)

MENINGITIS VIRAL

Definición

Este trastorno es la infección por virus de las envolturas del sistema nervioso central y es parte de las causas de meningitis aséptica, por lo que en ocasiones ambas denominaciones se usan como sinónimos, aunque la meningitis aséptica es el diagnóstico que se da a los casos que muestran inflamación de las meninges o de los tejidos cerebrales en ausencia de bacterias, hongos, espiroquetas o parásitos. La meningitis aséptica con frecuencia es causada por virus, pero pueden incluirse otros diagnósticos en su etiología, como infecciones parameníngeas, meningitis carcinomatosas o linfomatosas y otras causas, como enfermedad de Behçet, síndrome de Vogtkoyanagi, meningitis de Mollaret y enfermedad de Lyme, lupus eritematoso generalizado o sarcoidosis, o ser secundaria a endocarditis bacteriana.

Manifestaciones clínicas

La meningitis viral es una enfermedad aguda que suele ir precedida de cuadros catarrales o entéricos; la causa más frecuente son los enterovirus, con periodos de incubación de

cuatro a seis días. A pesar de la gran variedad de virus que infectan al sistema nervioso central, el cuadro clínico no es muy diferente; se manifiesta en forma súbita con datos de meningismo, fiebre y ligera alteración del estado de alerta; el líquido cefalorraquídeo sólo muestra ligera hiper celularidad (10 a 100 linfocitos/ml) con proteínas y glucosa normal. Si el laboratorio no demuestra al agente etiológico esto no descarta su presencia. Cuando en el líquido cefalorraquídeo hay aumento de células y proteínas con disminución de la glucosa debe completarse el estudio con cultivos (fines epidemiológicos), serología en busca de sífilis, mononucleosis y citomegalovirus. Por lo regular su curso es benigno y de corta duración.

El líquido cefalorraquídeo sólo muestra ligera hiper celularidad con proteínas y glucosa normal

Diagnóstico diferencial

Debe efectuarse con meningitis bacterianas parcialmente tratadas, meningitis tuberculosa, micosis, complicación de la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*, estados posvacunales o uso de algunos fármacos (isoniazida, azatioprina). No hay tratamiento específico.

Cuando la infección viral afecta a los hemisferios cerebrales, al tallo cerebral o al cerebelo, la denominación de la infección es encefalitis viral. La encefalitis viral se puede clasificar como primaria (el virus afecta directamente al tejido encefálico) o secundaria (la afección es consecuencia de otra enfermedad viral o posvacunal). Con excepción de la encefalitis viral por el virus del herpes simple, las causas específicas casi siempre son imposibles de determinar.

La encefalitis viral se inicia con la entrada del virus y su replicación extraneural, alcanzando al sistema nervioso central por vía hematogena (más común, por transmisión por artrópodos) o neuronal (herpes, rabia). Su aparición clínica es brusca, con cefalea, fiebre, letargia, somnolencia o estupor, confusión, desorientación y alucinaciones, o en ocasiones con crisis convulsivas; también puede pasar inadvertida, como una cefalea febril transitoria; otros síntomas focales dependen de la presencia de afección preferencial de cada entidad. La fase aguda de la encefalitis viral puede durar varias semanas y dejar secuelas neurológicas de diversos grados.

El diagnóstico es difícil y el líquido cefalorraquídeo (estudio esencial) puede presentar ligera elevación de presión, turbidez, hiper celularidad (50 a 500 mononucleares) con ligera elevación proteínica y glucosa normal; la detección de anticuerpos IgM en algunos virus o la elevación de los IgG más de cuatro veces lo normal que en otros virus es un buen método diagnóstico. El electroencefalograma es sensible para detectar disfunción neuronal, y aunque la tomografía computada es normal al inicio, muestra edema cerebral focal o difuso; la resonancia magnética es más sensible que la tomografía. La biopsia cerebral es una prueba sensible y específica de diagnóstico y se reserva para los casos en que fracasa la terapéutica. Siempre deberá descartarse la presencia de infecciones bacterianas, micóticas (criptococosis, histoplasmosis), por protozoarios (toxoplasmosis, amebiasis, paludismo), intoxicaciones, alteraciones metabólicas o sistémicas y cuadros psiquiátricos.

En la meningitis viral debe hacerse diagnóstico diferencial con meningitis bacteriana parcialmente tratada, meningitis tuberculosa, micosis, neumonía causada por *Mycoplasma pneumoniae*, estados posvacunales y con el uso de algunos fármacos

Tratamiento

Además del tratamiento específico o empírico debe manejarse el edema cerebral asociado.

ENFERMEDADES VIRALES DE IMPORTANCIA ESPECIAL

Encefalitis aguda

Encefalitis por virus del herpes simple

Es la más común de las encefalitis virales cuando no existen epidemias específicas y el hombre es su principal reservorio; se transmite por contacto directo con líquidos corpo-

La encefalitis causada por el virus del herpes simple tiene tratamiento específico; la mortalidad y las secuelas neurológicas se reducen si se inicia con aciclovir antes de que aparezca el estado de coma

rales infectados. Su incidencia mundial es de 1:250 000 y la mitad de los casos ocurren después de los 50 años de edad; ha aumentado desde la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Afecta en forma primaria y focal los lóbulos temporales y de manera secundaria el tallo cerebral. La forma clásica se presenta con alteraciones de la personalidad y la conducta (pérdida de memoria), seguidas de datos neurológicos de focalización y lateralización (hemiparesia, alteraciones del campo visual) y aumento de la presión intracraneal; en ocasiones se presenta como meningitis aséptica sin focalización; la mortalidad sin tratamiento es de 50 a 70 por ciento.

Deben efectuarse cultivos para descartar otros patógenos, y sólo son de ayuda los títulos elevados de IgM. En etapas tempranas, los estudios de medicina nuclear, la tomografía y la resonancia magnética son normales y se alteran a las 48 horas; en el electroencefalograma aparecen espigas focales periódicas en el lóbulo temporal con enlentecimiento focal o descargas epileptiformes. La mortalidad y las secuelas neurológicas se reducen si el tratamiento se inicia en forma temprana o por lo menos antes de que aparezca el estado de coma, pero sólo menos de 40% sobrevive con secuelas mínimas o nulas.

Es la única infección cerebral de origen viral para la cual existe tratamiento; el fármaco elegido es aciclovir (superior a la vidarabina), 10 mg/kg, IV, c/8 h durante 10 días (cuadro 174-2); debe aparecer mejoría a las 48 h de su inicio; de lo contrario se recurrirá a la biopsia cerebral para establecer el diagnóstico. Otros virus del grupo herpes, como el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el virus varicela-zoster o el virus B del herpes pueden causar encefalitis, por lo que ante cuadros de encefalitis viral se justifica el tratamiento empírico con aciclovir o ganciclovir.

Encefalitis equinas

Sólo son importantes en las zonas endémicas de Norteamérica (excepto en México), Sudamérica y Japón.

Poliomielitis

En la actualidad es una enfermedad rara gracias a los programas de vacunación. Aparece como enfermedad febril secundaria a una gastroenteritis, seguida de debilidad muscular asimétrica que afecta una extremidad por afección de los cuernos anteriores de la médula por el virus (excepto la bulbar), con pérdida de los reflejos tendinosos profundos; se asocia a meningitis aséptica, por lo que debe considerarse entre las posibilidades causales de ésta. El tratamiento es sólo sintomático.

Rabia

Es causada por el virus de la rabia (rabdovirus) y transmitida por mordeduras de animales salvajes o domésticos (saliva), lo que aumenta el riesgo de contraerla al aumentar el

Cuadro 174-2. Tratamiento antiviral de las principales infecciones virales del sistema nervioso

central			
Virus	Medicamento	Dosis	Advertencia
VHS	Aciclovir	10 a 15 mg/kg c/8 h, IV, durante 10 a 14 días	Nefrotoxicidad, leucopenia, neurotoxicidad
VVZ	Aciclovir	10 a 15 mg/kg c/8 h, IV, durante 10 a 14 días	Nefrotoxicidad, leucopenia, neurotoxicidad.
CMV	Canciclovir	5 mg/kg c/24 h, IV, durante 14 a 21 días	Mielotoxicidad, náuseas, vómito, excitabilidad del SNC
Influenza	Amantadina	200 mg/día, PO, durante 5 a 7 días	Depresión, vómito, excitabilidad del SNC, disminución del gasto cardíaco

VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus varicela-zoster; CMV: citomegalovirus.

número de lesiones o la cercanía de éstas al sistema nervioso central. Su periodo de incubación es de unos 30 días y se presenta como encefalitis del tallo cerebral, con sintomatología característica de ansiedad, alucinaciones y agitación, crisis convulsivas (10%), coma y muerte en dos semanas, aunque el cuadro inicial de encefalitis es indistinguible del causado por otros virus. Puede haber ligera leucocitosis en la sangre periférica y el diagnóstico puede hacerse en pacientes no vacunados con la presencia de anticuerpos neutralizadores del virus (1:200-1:160 000) o inmunofluorescencia de frotis corneales (50% de positividad). El mejor tratamiento médico es la prevención de la infección aplicando la vacuna y el antisuero después de la exposición. Para la atención preventiva deben consultarse las pautas señaladas por las autoridades de cada región en especial.

Encefalitis crónica

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

El VIH-1 se encuentra en forma crónica en el sistema nervioso central aun antes de que se declare la fase del SIDA, pero puede confirmarse su presencia a las seis semanas siguientes a la aparición de la infección, aunque pueden pasar años hasta la aparición del SIDA. Las manifestaciones clínicas de las meningoencefalitis pueden deberse a infecciones oportunistas (toxoplasmosis, virus JC, criptococosis, citomegalovirus), tumores primarios o metastásicos (linfoma, sarcoma de Kaposi), o efectos directos del VIH-1 sobre la sustancia blanca cerebral. Cualquier paciente con síntomas o signos neurológicos atípicos o inexplicables debe ser investigado en busca de estas posibilidades y tratado según los hallazgos.

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Causada por un papovavirus (virus JC), es una entidad rara que se presenta en pacientes inmunodeficientes (SIDA, leucemia, linfoma, carcinomatosis, tratamiento inmunosupresor) y que se caracteriza por signos neurológicos multifocales, asimétricos y alternantes, así como disminución de la densidad de la sustancia blanca en la tomografía o la resonancia magnética, los cuales corresponden a regiones de desmielinización. No existe tratamiento eficaz y la muerte ocurre en término de uno a seis meses después de su aparición.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es causada por un papovavirus (virus JC) en pacientes inmunodeficientes; se caracteriza por signos neurológicos multifocales, asimétricos y alternantes, y disminución de la densidad de la sustancia blanca

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

También llamada encefalopatía subaguda espongiiforme o enfermedad por priones, es una variedad de demencia presenil caracterizada por monoclonías o movimientos extrapiramidales causados por una partícula infectante denominada *prion*. No existe tratamiento. Es importante hacer notar que los tejidos nerviosos de estos pacientes son sumamente infectantes.

ENCEFALOPATÍAS POSINFECCIOSAS

Dependen de un fenómeno de autoinmunidad desencadenado por el patógeno viral con presencia de inflamación perivascular y desmielinización. Se asocian a infecciones del tracto respiratorio superior, la varicela o la vacunación para sarampión.

SÍNDROME DE REYE

Existen una gran cantidad de encefalopatías tóxicas agudas y leucoencefalopatías hemorrágicas y no hemorrágicas, agudas y subagudas, que siempre deben ser diferenciadas

del síndrome de Reye, el cual casi siempre es precedido por una infección viral (influenza B) e inicia con vómito y alteraciones del estado de alerta, con progresión rápida al coma y edema cerebral que pueden requerir descompresión quirúrgica. Se ha asociado también a la ingestión de salicilatos, sobre todo en niños.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bale JF. Encefalitis viral. *Clin Méd Norteam* 1993;1:25.
- Berkowitz ID. Update: meningitis. *Crit Care Med* 1993;21(S):S316.
- Connolly KJ, Hammer SM. The aseptic meningitis syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4(4):599.
- Klein O, Neu HC. Use of antimicrobial agents to treat central nervous system infection. *Neurosurg Clin North Am* 1992;3(2):323.
- Maxon S, Jacobs RF. Viral meningitis. Tips to rapidly diagnose treatable causes. *Postgrad Med* 1993;93(8):153.
- Nieto L. Alteraciones neurológicas del SIDA. *En: Nieto L, Luna G. SIDA. Diagnóstico y Tratamiento. México: Galo Editores, 1995;330.*
- Rubeiz H, Roos RP. Viral meningitis and encephalitis. *Semin Neurol* 1992;12(3):165.
- Tunker AR, Wispelwey B, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4(4):555-81.
- Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990;323:242.

Sección XII

Enfermedades psiquiátricas

Director de área:

Ricardo Juárez Ocaña



175. DEPRESIÓN <i>Ricardo Juárez Ocaña</i> <i>Fernando Lavalle González</i>	181. FARMACODEPENDENCIA <i>Germán Vargas Ayala</i> <i>Ricardo Juárez Ocaña</i> <i>Laura A. Luckie Duque</i>
176. ANSIEDAD <i>Ricardo Juárez Ocaña</i>	182. TRASTORNOS DEL SUEÑO <i>Laura A. Luckie Duque</i>
177. ESQUIZOFRENIA <i>Raquel Méndez Reyes</i> <i>Adrián E. Sánchez Solís</i>	183. TRASTORNOS PSICOSOMATICOS <i>Adrián E. Sánchez Solís</i> <i>Ricardo Juárez Ocaña</i>
178. SUICIDIO <i>Laura A. Luckie Duque</i> <i>Ricardo Juárez Ocaña</i>	184. TRASTORNOS PSICOSEXUALES <i>Rogelio Zacarías Castillo</i>
179. ANOREXIA Y BULIMIA <i>Rogelio Zacarías Castillo</i>	
180. ALCOHOLISMO <i>Laura A. Luckie Duque</i> <i>Germán Vargas Ayala</i> <i>Ricardo Juárez Ocaña</i>	

175 ■ Depresión

*Ricardo Juárez Ocaña
Fernando Lavalle González*

INTRODUCCIÓN

Sin duda alguna, el médico internista cada día hace frente a trastornos psiquiátricos frecuentes, como la depresión y la angustia; sin embargo, numerosos profesionales no muestran buena disposición en la atención de estos enfermos, e incluso suelen minimizar los signos y los síntomas, quizá porque la naturaleza de la enfermedad es incierta o confusa, o bien porque los signos, los síntomas y los estudios de laboratorio o gabinete no aclaran con precisión el cuadro clínico del paciente ansioso o deprimido. Además, el sujeto deprimido con frecuencia suele magnificar los síntomas cuando a la vez padece enfermedades crónico-degenerativas, lo que da lugar a mayor incapacidad física y a poco apego al tratamiento.

Algunos factores atribuibles al enfermo o inherentes al padecimiento dificultan la integración del diagnóstico, por lo que aun en la actualidad la depresión es un padecimiento subdiagnosticado. Los síntomas que relata el enfermo con mayor énfasis son: dolor, pérdida de peso, alteraciones del sueño, el apetito o la libido; estos pacientes en ocasiones no informan de alteraciones del afecto porque no lo consideran importante, pero cuando se les interroga directamente describen profusamente todos sus síntomas; sin embargo, si se les entrevista en situaciones con poca privacidad se inhiben y no manifiestan nada. En algunos casos sí es posible confirmar con claridad una afección orgánica, pero esto no necesariamente excluye que además exista un trastorno depresivo.

Clínicamente, la depresión se manifiesta con disminución grave del estado de ánimo, pérdida del interés y de la capacidad de disfrutar de las cosas y de las actividades que antes importaban al individuo. Además, hay síntomas tanto en el área cognoscitiva como en la vegetativa, como la incapacidad para concentrarse, ideas autodevaluativas, de culpa o de muerte; pensamientos suicidas; pérdida del apetito, de peso o de la libido; insomnio y fatiga. Las conductas en el adolescente que sugieren depresión son la desobediencia, el bajo rendimiento escolar, abuso en el consumo de alcohol y drogas, fugas de casa y promiscuidad sexual. El anciano por lo regular presenta alteraciones del sueño, múltiples síntomas somáticos y disminución del apetito; padecimientos subyacentes con síntomas o signos que se imbrican con los síntomas psiquiátricos. La depresión tiene un efecto negativo en la enfermedad somática. En general, algunas características personales permiten identificar a los sujetos con predisposición a la depresión, como tener expectativas elevadas y tendencias perfeccionistas, personalidad obsesivo-compulsiva, baja tolerancia a la frustración y autoestima fácilmente dañable.

La dificultad para el diagnóstico de algunos trastornos psiquiátricos, como la depresión, hace que con frecuencia se postergue su tratamiento

La depresión se manifiesta por disminución grave del estado de ánimo, pérdida del interés y de la capacidad de disfrutar de las cosas y de las actividades que antes importaban al individuo

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La depresión es más frecuente en mujeres, con proporción de 2:1 y mayor incidencia a los 35 a 45 años de edad. La prevalencia en la población general es de 6% a lo largo de la vida; en varones es de 3.2% y de 4 a 9% en mujeres. En poblaciones de alto riesgo, como pacientes geriátricos, la prevalencia es más alta: 8% para depresión mayor, 22%

para trastornos distímicos y 6% para depresión atípica. El factor estresante que más a menudo origina depresión en los ancianos es la enfermedad física. La frecuencia y gravedad de la depresión se relacionan directamente con la gravedad de la enfermedad física subyacente: alrededor de 61 % de los pacientes con enfermedades graves y 21 % de los que padecen enfermedades leves.

Existen medicamentos que pueden inducir un trastorno depresivo, en particular los fármacos antihipertensivos, corticosteroides y anticonceptivos. Se estima que 3% de los pacientes que los ingieren presentarán depresión. En el síndrome de Cushing, 33 % de los casos se asocia a depresión y casi 10% padecen intentos de suicidio. En el período inmediato posterior a un ataque de apoplejía se presentan síntomas depresivos en 50% de los casos y 25% de ellos tienen depresión mayor; 10 a 40% de los pacientes sometidos a diálisis por insuficiencia renal crónica tienen síntomas de depresión y cerca de 20% cursan con depresión mayor. En el periodo inmediato posinfarto, 20 a 50% de los enfermos presenta ánimo deprimido; 17 a 42% de los pacientes con cancer tienen sintomatología depresiva moderada a grave.

CLASIFICACIÓN

La depresión es una entidad que se ha clasificado dentro de un grupo de trastornos del ánimo como DSM-IV o trastornos del humor (afectivos) como CIE-10; ambas clasificaciones son compatibles y comparten detalles y estilo de descripción (cuadros 175-1 y 175-2).

La clasificación de los trastornos del ánimo según el DSM-IV incluye como característica principal una alteración del humor y describe los episodios afectivos en episodio depresivo mayor, episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco. Estos episodios no pueden diagnosticarse como entidades independientes, pero forman parte de las entidades conocidas como trastornos; por ello, para la confirmación de los trastornos del ánimo se necesita la presencia o ausencia de los episodios afectivos.

Episodio depresivo mayor

La depresión mayor se caracteriza por un estado de ánimo deprimido o pérdida del interés durante dos semanas como mínimo, acompañado de síntomas graves, como pérdida de peso y dificultad para la concentración

La depresión mayor se caracteriza por un estado de ánimo deprimido o pérdida del interés durante dos semanas como mínimo; se acompaña de síntomas graves, como pérdida de peso y dificultad para la concentración. El estado de ánimo puede ser irritable (niños y adolescentes). Hay pérdida del interés o del placer en casi todas las actividades (anedonia), además de alteraciones del apetito (pérdida o ganancia de peso), del sueño (hipersomnia o insomnio), agitación o enlentecimiento psicomotor, sentimientos excesivos de inutilidad o culpa, dificultad del pensamiento o de la concentración, ideación suicida o intentos de suicidio. El diagnóstico se excluye si se confirma un factor orgánico que lo origine y si la alteración es resultado de pérdida afectiva (duelo no compli-

Cuadro 175-1. Trastornos del ánimo DSM-IV

Episodios afectivos	Trastornos bipolares
No pueden diagnosticarse como entidades independientes; sirven como fundamento para el diagnóstico de los trastornos	Trastorno bipolar I
Episodio depresivo mayor	Trastorno bipolar II
Episodio maniaco	Trastorno ciclotímico
Episodio mixto	Trastorno bipolar no especificado
Episodio hipomaniaco	Trastornos del estado de ánimo debidos a enfermedad médica
Trastornos depresivos	Trastorno del estado de ánimo inducidos por sustancias
Trastorno depresivo mayor	
Trastorno distímico	
Trastorno depresivo no especificado	

DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV edition.

Cuadro 175-2. Trastornos del humor según la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10)

Episodio maniaco

Exaltación del humor; incremento en la cantidad y velocidad de la actividad física y mental propias del individuo; sólo aplicable a episodios maníacos aislados

- Hipomanía
- Manía sin síntomas psicóticos
- Otros episodios maníacos
- Episodio maniaco sin especificación

Trastorno bipolar

Más de dos episodios en los que el estado de ánimo y los niveles de actividad están profundamente alterados; en ocasiones hay exaltación del estado de ánimo con aumento de la vitalidad y del nivel de actividad, y en otras con disminución del estado de ánimo y descenso de la vitalidad y de la actividad (depresión)

- Episodio actual hipomaniaco
- Episodio actual maniaco sin síntomas psicóticos
- Episodio actual depresivo leve o moderado: con síndrome somático y sin éste
- Episodio actual depresivo grave: con síntomas psicóticos y sin ellos
- Bipolar y episodio actual mixto y actualmente en remisión
- Otros trastornos bipolares y sin especificación

Episodios depresivos

En general cursan con humor depresivo, pérdida de la capacidad para interesarse y disfrutar de las cosas, disminución de la actividad, reducción del nivel de actividad y cansancio exagerado, incluso después de un esfuerzo mínimo. Otras manifestaciones consisten en disminución de la atención y la concentración, pérdida de la confianza en sí mismo y sentimientos de inferioridad, ideas de culpa y de ser inútil (aun en episodios leves), perspectiva sombría del futuro, pensamientos y actos suicidas o de autoagresión, trastornos del sueño y pérdida del apetito

- Episodio depresivo leve: con síndrome somático y sin éste
- Episodio depresivo moderado: con síndrome somático y sin éste
- Episodio depresivo grave: con síntomas somáticos y sin ellos
- Episodio depresivo grave: con síntomas psicóticos y sin ellos
- Otros episodios depresivos y sin especificación

Trastorno depresivo recurrente

El episodio repetido de depresión puede presentar características de episodio depresivo leve, moderado o grave, pero sin antecedentes de episodios aislados de exaltación del estado de ánimo o aumento de la vitalidad suficientes para satisfacer las pautas de manía. Los episodios duran tres a doce meses (promedio, seis meses), las recaídas son menos frecuentes y la recuperación suele ser completa

- Episodio actual leve: con síndrome somático y sin éste
- Episodio actual moderado: con síndrome somático y sin éste
- Episodio actual grave: con síntomas psicóticos y sin ellos
- Actualmente en remisión
- Otros y sin especificación

Trastornos del humor (afectivos) persistentes

Se identifican por trastornos persistentes del estado de ánimo, de intensidad fluctuante, en los cuales los episodios aislados rara vez son lo suficientemente intensos como para ser descritos como hipomaniacos o incluso como episodios depresivos leves. Duran años y en algunos casos la mayor parte de la vida adulta; dan lugar a considerable malestar e incapacidad

- Ciclotimia
- Distimia
- Otros trastornos del humor (afectivos) persistentes y sin especificación

Otros trastornos del humor (afectivos)

Es una categoría residual para aquellos trastornos del humor persistentes que no son lo suficientemente graves o duraderos como para satisfacer las pautas de ciclotimia o distimia, pero clínicamente significativos

- Otros trastornos del humor (afectivos) aislados: mixto y recurrente
- Otros trastornos del humor (afectivos) recurrentes: breve recurrente
- Otros trastornos del humor (afectivos)

Otros trastornos del humor (afectivos) sin especificación

Se utilizará sólo en última instancia, cuando no se pueda usar ningún otro término:

- Incluye psicosis afectiva sin especificación
- Excluye trastorno mental sin especificación

cado), o bien si el diagnóstico está imbricado con esquizofrenia o trastorno esquizotreniforme, delirante o psicótico.

Los síntomas de ordinario se desarrollan en días o semanas, el inicio a veces es brusco y en ocasiones aparecen síntomas prodrómicos caracterizados por fobias o angustia. El curso es variable; sin tratamiento, el trastorno dura seis meses con remisión espontánea y completa de los síntomas, pero en algunos casos los síntomas persisten hasta por dos años (tipo crónico); casi siempre los episodios depresivos mayores originan intolerancia con la vida laboral o social del paciente; en casos graves el enfermo pierde la capacidad para llevar a cabo sus actividades cotidianas e incluso puede perder la capacidad para alimentarse, vestirse o abandonar su higiene personal. Las complicaciones más graves son el suicidio y el abuso en el consumo de alcohol. El episodio depresivo mayor es desencadenado por enfermedades crónicas, como insuficiencia renal, padecimientos vasculares cerebrales, dependencia a la cocaína, alcoholismo o sustancias psicoactivas, pero también es precipitado por estrés psicosocial, como la muerte de un ser querido, separación conyugal o divorcio, y raras veces después del parto (cuadro 175-3).

Episodio maniaco

Los episodios maníacos comienzan de forma brusca y los síntomas aparecen en pocos días, por lo general después de estrés psicosocial. En más de la mitad de los casos un episodio depresivo mayor precede o sigue en forma inmediata a un episodio maniaco sin periodo de eutimia.

Los episodios maníacos comienzan en forma brusca, los síntomas aparecen en pocos días y por lo general después de estrés psicosocial. En más de la mitad de los casos un episodio depresivo mayor precede o sigue de manera inmediata a un episodio maniaco sin periodo de eutimia. El padecimiento de ordinario inicia en el tercer decenio de vida, rara vez en la adolescencia o después del cuarto decenio.

Clínicamente se caracteriza por estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, debe durar al menos una semana o menos si el enfermo requiere hospitalización. Se acompaña al menos de otros tres datos, que pueden ser aumento de la autoestima o grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, lenguaje verborreico, fuga de ideas, falta de concentración, aumento de las actividades

Cuadro 175-3. Criterios para el diagnóstico de episodio depresivo mayor según el DSM-IV

- A. Cinco o más de los siguientes síntomas por un periodo de dos semanas, que representan un cambio respecto de la actividad previa; uno de los síntomas debe ser: a) estado de ánimo depresivo o b) pérdida de interés o de la capacidad para el placer.
 - Animo depresivo la mayor parte del día, casi cada día. Niños y adolescentes suelen tener ánimo irritable
 - Disminución del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi cada día
 - Ganancia o pérdida importante de peso (más de 5% del peso corporal en un mes), pérdida o aumento del apetito casi cada día
 - Insomnio o hipersomnia casi cada día
 - Agitación o enternecimiento psicomotor (observable por los demás, no sólo sensaciones de inquietud o de estar lento)
 - Fatiga o pérdida de energía casi cada día
 - Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (pueden ser delirantes), casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)
 - Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (atribución subjetiva u observación ajena)
 - Pensamiento recurrente de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico para suicidarse
- B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.
- C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas de la actividad del individuo.
- D. Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (droga o medicamento) o a enfermedad médica (hipotiroidismo).
- E. Los síntomas no se explican por la presencia de duelo; los síntomas persisten durante más de dos meses o se caracterizan por notable incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enternecimiento psicomotor.

intencionadas o agitación psicomotriz, o excesos placenteros que pueden acarrear consecuencias graves. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto, es decir, maniaco y depresivo mayor. La alteración debe ser lo suficientemente grave para ocasionar deterioro social, laboral o para que el enfermo requiera hospitalización o presente síntomas psicóticos. Se debe demostrar que los síntomas no correspondan al uso de drogas, tóxicos o a la presencia de enfermedad subyacente.

Episodio mixto

De ordinario inician después que el enfermo ha sufrido un episodio depresivo mayor o maniaco; también los hay de nueva presentación. Son más frecuentes en sujetos jóvenes y en mayores de 60 años de edad con trastorno bipolar. Por lo general los síntomas duran semanas o varios meses y la remisión puede ser hasta un periodo con pocos síntomas o ninguno, o evolucionar a un episodio depresivo mayor, y con menos frecuencia a un episodio maniaco. Para establecer el diagnóstico se requiere que el sujeto presente casi cada día durante una semana un episodio maniaco o episodio depresivo mayor. El ánimo está alterado con importante deterioro laboral, social y de las relaciones interpersonales, o necesita hospitalización para prevenir agresiones; también puede haber síntomas psicóticos. Es necesario descartar el uso de drogas, fármacos o padecimientos médicos, como el hipertiroidismo.

Un episodio mixto por lo regular inicia después que el enfermo sufrió un episodio depresivo mayor o maniaco

Episodio hipomaniaco

Comienza en forma brusca y los síntomas aparecen en el transcurso de uno a dos días con duración de algunas semanas a varios meses; en algunos sujetos puede ocurrir un episodio maniaco que se caracteriza por un estado de ánimo elevado, expansivo o irritable que dura al menos cuatro días, el cual suele acompañarse de tres síntomas, o de cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable; esto es, aumento de la autoestima o grandiosidad (no delirante), disminución de la necesidad de dormir, verborrea, fuga de ideas, falta de concentración, aumento de las actividades autointencionadas, agitación psicomotora y excesos placenteros que producen consecuencias graves. El estado de ánimo es distinto al del estado habitual cuando el sujeto no está deprimido, y tiene que haber un cambio claro de su actividad ordinaria; estos cambios tienen que ser observados por terceras personas. El episodio no es lo suficientemente grave para provocar deterioro laboral o social, no requiere hospitalización ni hay síntomas psicóticos. Es necesario descartar que los síntomas no sean secundarios al efecto de drogas, fármacos u otra enfermedad.

Trastornos depresivos

Trastorno depresivo mayor

Empieza a cualquier edad y el promedio es el tercer decenio de vida. Puede aparecer como episodios aislados con separación de muchos años sin síntomas depresivos, y en otras ocasiones cursa con episodios agrupados o episodios más frecuentes a mayor edad. Se estima que más de 50% de los sujetos con un episodio depresivo mayor tendrán un segundo episodio; los que lo sufran tienen 70% de posibilidades de tener un tercer ataque, y los que han tenido tres episodios tienen 90% de posibilidades de padecer un cuarto episodio. A menudo este trastorno inicia después de estrés psicosocial grave, como la muerte de un ser querido o el divorcio. Pueden desencadenarse enfermedades crónicas y dependencia de sustancias, como alcohol o cocaína.

El curso clínico se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores, sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaniacos. Los episodios no se explican por la presencia de un trastorno esquizoafectivo, no están superpuestos a esquizofrenia ni hay trastorno esquizofreniforme, delirante o psicótico. Es necesario especificar si se trata de un episodio único o bien de carácter recidivante; si es leve, moderado o grave; sin síntomas psicóticos o grave con síntomas psicóticos.

Se estima que más de 50% de los sujetos con un episodio depresivo mayor tendrán un segundo episodio; quienes lo sufran tienen 70% de posibilidades de tener un tercer ataque, y los que han padecido tres episodios tienen 90% de posibilidades de padecer un cuarto episodio

Trastorno distímico

Es un estado de ánimo deprimido y crónico la mayor parte del día y la mayor parte de los días durante al menos dos años. El sujeto tiene aspecto triste o desanimado; en los niños y los adolescentes el ánimo puede ser irritable y la duración mínima es de un año. Al menos se deben comprobar dos de los siguientes síntomas: pérdida o aumento del apetito, insomnio o hipersomnia, falta de energía o fatiga, baja autoestima, dificultades para concentrarse o para tomar decisiones, y desesperanza. Los sujetos señalan pérdida de interés y aumento de la autocrítica; se ven a sí mismos como poco interesantes o inútiles. Los intervalos libres de síntomas no son mayores de dos meses durante el periodo de dos años en el adulto y un año en niños y adolescentes. Es necesario descartar episodios depresivos mayores antes de aparecer los síntomas distímicos, igual que la existencia de un episodio maniaco, mixto, hipomaniaco o ciclotímico.

Trastorno depresivo no especificado

Incluye los trastornos con síntomas depresivos que no cumplen los criterios para trastorno depresivo mayor o distímico, e incluye: trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo menor, trastorno depresivo leve recidivante y trastorno depresivo psicótico en la esquizofrenia.

Trastorno bipolar

El trastorno bipolar se caracteriza por uno o más episodios maníacos o hipomaniacos, acompañados de ordinario de antecedentes de episodios de depresión mayor. El trastorno bipolar puede ser maniaco, depresivo o mixto.

Se caracteriza por uno o más episodios maníacos o hipomaniacos, de ordinario acompañados de antecedentes de episodios de depresión mayor. El trastorno bipolar puede ser maniaco, depresivo o mixto.

El episodio maniaco es un estado de ánimo en el que predomina tanto la euforia como la expansividad y la irritabilidad; que por lo general deteriora las actividades cotidianas del enfermo y su relación interpersonal, y que en ocasiones requiere hospitalización para evitar posibles lesiones físicas del enfermo o de los demás. Se acompaña de síntomas de autoestima excesiva o grandiosidad (incluso delirantes), insomnio, verborrea, fuga de ideas, agitación psicomotriz, falta de atención, excesos en actividades placenteras de alto riesgo o conflictividad, que por lo general no son reconocidos por el enfermo. El diagnóstico se excluye si se comprueba origen orgánico o superposición con esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, delirio o psicosis, aun cuando la característica principal sea elevación del estado de ánimo; la alteración predominante puede ser la irritabilidad que se torna evidente cuando se contraria al sujeto. Las alteraciones del sueño pueden ser tan graves que el paciente no logra dormir hasta por varios días sin sentir fatiga. El padecimiento suele iniciar a los 20 años, pero en numerosos casos puede aparecer después de los 50 años. Los brotes maníacos son precipitados por factores psicosociales o estresantes, uso de antidepresivos o terapéutica electroconvulsiva; en ocasiones pueden presentarse después del parto. Los episodios maníacos ocurren en forma súbita con rápida progresión y de ordinario duran pocos días o meses; son de curso más breve y terminan de manera más brusca que los episodios depresivos mayores.

El trastorno bipolar I, episodio maniaco único, se utiliza para describir a los sujetos que presentan un primer episodio de manía.

Trastorno ciclotímico

La ciclotimia es una alteración del estado de ánimo de cuando menos dos años de duración, que incluye episodios hipomaniacos y depresivos con duración y gravedad insuficientes para cumplir con los criterios de un episodio maniaco o depresivo mayor.

La ciclotimia es una alteración del estado de ánimo de cuando menos dos años de duración, que incluye episodios hipomaniacos y depresivos con duración y gravedad insuficientes para cumplir con los criterios de un episodio maniaco o depresivo mayor. Los periodos de depresión o hipomanía pueden presentarse entremezclados o separados por varios meses. El diagnóstico sólo se establece si en el periodo inicial de dos años de síntomas ciclotímicos no aparece ningún episodio depresivo mayor, maniaco o mixto, y no debe haber síntomas psicóticos ni trastornos mentales.

Trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica

Característicamente existe alteración notable y persistente del estado del ánimo como consecuencia de los efectos fisiológicos directos de un padecimiento médico. La alteración consiste en un estado de ánimo depresivo, notable disminución del placer o un estado de ánimo elevado, expansivo o irritable, sin que se cumplan los criterios de episodio depresivo, maniaco o mixto. La alteración no se explica por la presencia de otro trastorno mental, como la respuesta psicológica al estrés al padecer una enfermedad médica, o por el transcurso de delirium. La alteración debe provocar malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo; en ocasiones el sujeto es capaz de desenvolverse a costa de un esfuerzo importante.

Mediante algún mecanismo fisiológico se deberá demostrar que el trastorno del ánimo es consecuencia de la enfermedad médica. En este grupo de sujetos se observa mayor riesgo de tentativas de suicidio y de suicidio consumado.

Es necesario demostrar que el trastorno del ánimo es consecuencia de la enfermedad médica. En este grupo de sujetos se observa aumento del riesgo de tentativas de suicidio y de suicidio consumado

Trastornos del estado de ánimo inducido por sustancias

Existe alteración del estado de ánimo notable y persistente, secundaria a los efectos fisiológicos directos de una sustancia bajo cuyos efectos el individuo muestra ánimo depresivo o con notable pérdida de los intereses o del placer, o estado de ánimo elevado, expansivo o irritable. No se requiere que cumpla criterios para un episodio depresivo mayor, maniaco, mixto o hipomaniaco. La alteración no se explica mejor por la presencia de un estado de ánimo que no sea inducido por sustancias. Los síntomas deben provocar malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas; igual que en la entidad anterior, el sujeto puede ser capaz de desenvolverse a costa de un esfuerzo importante.

En casos de consumo de drogas es necesario comprobar intoxicación o abstinencia mediante el interrogatorio o los datos de laboratorio. La intoxicación con sustancias implicadas en el desarrollo de este trastorno puede deberse a alcohol, alucinógenos, anfetaminas, cocaína, inhalantes, opiáceos, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos. El trastorno también puede ser desencadenado por la abstinencia del consumo de sustancias, como alcohol, anfetaminas, cocaína, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos.

En el trastorno del estado de ánimo inducido por drogas pueden estar implicados el alcohol, los alucinógenos, las anfetaminas, la cocaína, los inhalantes, los opiáceos, los sedantes, los ansiolíticos y los hipnóticos

FISIOPATOLOGIA

Tradicionalmente, el estudio de la patología cerebral se realiza en estudios post mortem o se deduce mediante modelos en animales de laboratorio, los cuales han sido útiles para generar hipótesis etiológicas; sin embargo, la corroboración y la extrapolación de estos conocimientos al hombre resulta muy complicada.

Durante muchos años, otra vertiente en la investigación de los trastornos psiquiátricos ha enfocado su estudio a la función etiológica de los eventos de la vida que causan ansiedad, y se han formulado hipótesis en cuanto a la estrecha relación sobre pérdida o separación de los padres durante la infancia, lo cual puede ser un factor psicológico predisponente que genere ansiedad y depresión en la edad adulta.

Existen hipótesis neuroquímicas basadas en cada uno de los sistemas de neurotransmisión mediante las cuales se trata de explicar las diferentes entidades psiquiátricas. La intensa investigación sobre los mecanismos de acción de los antidepresivos ha generado numerosas hipótesis que tratan de explicar la fisiopatología de la depresión fundamentados principalmente en los sistemas monoaminérgicos y serotoninérgicos. Los sistemas neuronales dependientes de noradrenalina y serotonina se originan en una red de conexiones circulares del tallo cerebral, y se proyectan difusamente en otras estructuras del cerebro, por lo que los cambios mínimos en el ámbito de estos grupos celulares origina amplias repercusiones en todo el sistema nervioso central.

Mediante intensas investigaciones en el campo de la neuroendocrinología se han identificado cambios endocrinos en los diferentes ejes hormonales, como hipotálamo-hipófisis-tiroides, hipotálamo-hipófisis-suprarrenales e hipotálamo-hipófisis-gónadas de

La investigación sobre los mecanismos de acción de los antidepresivos ha generado diversas hipótesis que tratan de explicar la fisiopatología de la depresión fundamentados en modificaciones de los sistemas monoaminérgicos y serotoninérgicos

pacientes psiquiátricos, principalmente los deprimidos. Las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides se manifiestan con altos índices de depresión en sujetos hipotiroideos y ocurre potenciación de la acción antidepresora de los agentes tricíclicos con dosis bajas de triyodotironina. En el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas se ha observado que los anovulatorios, especialmente con alto contenido de progesterona, producen síntomas depresivos. También disminuye la respuesta de la prolactina al utilizar fármacos que incrementan la función serotoninérgica en pacientes deprimidos.

Mediante la teoría genética, aún más compleja, se ha tratado de explicar las alteraciones en el estado de ánimo fundamentadas en que la expresión del genotipo se manifiesta como un "fenotipo depresión". Recientemente, a través de estudios de biología molecular se ha comprobado que algunas secuencias repetitivas del genoma ocurren en cuadros de inicio más temprano y de mayor gravedad.

DIAGNOSTICO

Los estudios con tomografía computada han manifestado alteraciones de sustratos neuroanatómicos en los trastornos afectivos. Mediante estudios de resonancia magnética nuclear se han observado hiperintensificaciones de la sustancia blanca profunda en pacientes con depresión de inicio tardío y trastorno bipolar, además de alargamiento ventricular y disminución de volumen del lóbulo temporal.

Los estudios neurofisiológicos de los trastornos afectivos han dado a conocer alteraciones del sueño, como incremento del tiempo requerido para iniciarlo, mayor número de cambios de estadio durante el mismo, disminución del sueño delta, incremento del número de despertares por la noche, acortamiento entre el inicio del sueño y el inicio del sueño de movimientos oculares rápidos.

Se han desarrollado técnicas para evaluar la actividad de las neuronas neuroadrenérgicas mediante medición urinaria del principal metabolito de la noradrenalina, el 3-metoxi-4-hidroxifeniletilelenglicol; según los niveles urinarios de éste, la depresión se ha dividido en subgrupos que pudieran ser útiles para predecir la respuesta al tratamiento con antidepresivos, pero este método aún no es del todo convincente en la práctica clínica.

La prueba de supresión con dexametazona es muy específica (90%) aunque poco sensible (50%) para el diagnóstico de depresión, pues carece de valor predictivo en la respuesta al tratamiento, pero los resultados anormales tienden a normalizarse cuando mejora la sintomatología.

TRATAMIENTO

Antes de iniciar cualquier tratamiento antidepresivo debe considerarse que 50 a 85 % de los sujetos que padecen depresión pueden sufrir un episodio recurrente durante su vida. De ellos, 50% tendrán recurrencias durante los dos primeros años del periodo inicial. Los objetivos del tratamiento se dividen en tres fases. El de la primera fase consiste en aliviar los síntomas y depende de la respuesta individual al fármaco elegido. La segunda es continuación de la anterior y debe mantenerse por un periodo de cuatro a nueve meses, con la intención de obtener resolución más completa del episodio, prevenir recaídas y situaciones de urgencia en el episodio existente. La tercera fase o de mantenimiento a largo plazo dependerá del número de episodios previos al actual y de otros factores de riesgo, como la ansiedad, historia de tres o más episodios depresivos, distimia, depresión mayor y síntomas residuales después del tratamiento de la fase aguda. Lamentablemente, muchos pacientes no son considerados para recibir tratamiento continuo por largo tiempo aunque la efectividad de mantener el tratamiento en estos pacientes es muy clara. Hay evidencias convincentes de que la profilaxis apropiada a largo plazo con litio reduce el riesgo suicida y puede disminuir la excesiva mortalidad de pacientes con trastornos afectivos.

La psicofarmacología en el campo de la depresión ha evolucionado rápidamente en los últimos 50 años, en particular con los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO). Estas primeras generaciones de medicamentos tienen

Los estudios neurofisiológicos han demostrado alteraciones del sueño, como incremento del tiempo necesario para iniciarlo, mayor número de despertares y acortamiento entre el inicio del sueño y el inicio del sueño de movimientos oculares rápidos

Antes de iniciar el tratamiento con antidepresivos de cualquier índole siempre se deben considerar estos puntos: 1) la toxicidad de cualquiera de ellos es de menor importancia en comparación con la prevalencia de complicaciones de un enfermo sin tratamiento o con tratamiento inapropiado; 2) rara vez se utilizan para cometer suicidio; 3) el tratamiento a largo plazo puede disminuir el riesgo suicida y la mortalidad en pacientes con trastornos afectivos; 4) la profilaxis por largo tiempo con litio reduce el riesgo suicida

su mecanismo de acción al aumentar los mecanismos serotoninérgicos, noradrenérgicos o ambos. Por desgracia, los antidepresivos tricíclicos también actúan sobre los receptores histamínicos, colinérgicos, y adrenérgicos alfa-1, lo cual ocasiona efectos indeseables, como ganancia de peso, sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia y vértigo. Los IMAO pueden interactuar con tiramina o causar crisis hipertensivas fatales, y tal vez tengan interacciones peligrosas con múltiples medicamentos. Las nuevas generaciones de antidepresivos (inhibidores de la recaptura selectiva de serotonina) actuales se clasifican en dos grupos: los que tienen acción en un solo receptor y los que la tienen en múltiples receptores, como venlafaxina, mirtazapina, bupropión, trazadona y nefazadona, los cuales poseen propiedades de acción en más de un receptor cerebral, en muchos casos activando sitios no deseados, como histamina y acetilcolina (cuadro 175-4).

Antidepresivos de receptor único

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Están incluidos en este grupo: fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina y citalopram. Los inhibidores de la recaptura selectiva de serotonina tienen un amplio margen de aplicación clínica, que incluye tratamiento del trastorno compulsivo-obsesivo, pánico, fobia social, alteraciones del apetito, trastorno disfórico premenstrual; son bien tolerados, seguros en caso de sobredosis y en pacientes con bajo apego al tratamiento, e incluso de menor costo que los viejos antidepresivos. No obstante, algunos investigadores han sugerido que los inhibidores de la recaptura selectiva de serotonina tienden a disminuir su eficacia con el tiempo de uso. Birn y Rothschild han informado que los síntomas de la depresión retornan durante el tratamiento de mantenimiento en 9 a 57% de los pacientes.

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina tienen un amplio margen de aplicación clínica, son bien tolerados, seguros y menos costosos que otros antidepresivos

Antidepresivos de receptor múltiple

Pertenecen a este grupo: venlafaxina, mirtazapina, trazadona y nefazadona; actúan en ambos receptores, tanto a serotonina como a noradrenalina. Los inhibidores de la recaptura de serotonina-noradrenalina tienen mecanismos de acción en serotonina y en noradrenalina, pero no interactúan con histamina ni receptores colinérgicos y adrenérgicos, lo que evita trastornos adversos como boca seca, hipotensión y sedación. La venlafaxina también interactúa ampliamente con receptores de dopamina. Al parecer, el potencial terapéutico es superior a los inhibidores de la recaptura selectiva de serotonina. Tienen rápida acción y esta es efectiva en el tratamiento de los pacientes hospitalizados con depresión mayor y melancolía en quienes se observa respuesta a los siete días después del inicio del tratamiento con dosis media de 200 mg/día durante siete a ocho días.

Cuadro 175-4. Efectos de los nuevos antidepresivos de receptor único y de receptor múltiple en los neurotransmisores del sistema nervioso central

<i>Antidepresivos</i>	<i>Serotonina</i>	<i>Noradrenalina</i>	<i>Dopamina</i>
De receptor único			
Fluoxetina	++++	0	0
Paroxetina	++++	0	0
Sertralina	++++	0	0/+
De receptor múltiple			
Bupropión	+	+	+
Mirtazapina	+++	++	0
Nefazadona	+++	+	0
Trazodona	++	0	0
Venlafaxina	++++	++	0/+

Símbolos: ++++ = alto; +++ = moderado; ++ = bajo; + = muy bajo; 0 = ninguno.

Los antidepresivos de receptor múltiple actúan en receptores de serotonina y norepinefrina, pero no en receptores de histamina ni adrenalina o acetilcolina. Tienen rápida acción, lo cual es especialmente útil en pacientes hospitalizados con depresión mayor

Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos interactúan en varios sitios con otros receptores, incluyendo histamina, acetilcolina y adrenalina, con efectos indeseables que incluyen boca seca, vértigo, estreñimiento, visión borrosa, sedación e hipotensión arterial. Los efectos cardiovasculares son frecuentes y la muerte por sobredosis de antidepresivos tricíclicos por lo general es de etiología cardiovascular debido a retraso en la conducción auriculoventricular con bloqueo completo, arritmias ventriculares y ensanchamiento de QRS. En dosis elevadas pueden desencadenar crisis convulsivas.

El antidepresivo más representativo de este grupo es la imipramina. Tiene moderado efecto sedante y mediana potencia anticolinérgica en dosis de 75 a 200 mg/día.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

Existen dos formas diferentes de monoaminooxidasa (MAO): el tipo A (periférica) y el tipo B (cerebral). Los inhibidores de la monoaminooxidasa tradicionales (fenelcina, isocarboxácida y transilciproamida) inhiben ambas formas de monoaminooxidasa de manera irreversible, por lo que producen efectos tiramínicos importantes y condicionan graves efectos secundarios a nivel cardiovascular (crisis hipertensivas fatales).

Los pacientes que toman IMAO deben tener dieta restringida o eliminar alimentos que contengan tiramina; otros efectos secundarios incluyen hipotensión, ganancia de peso y disfunción sexual. No obstante los múltiples efectos secundarios, hay un número importante de pacientes que responden mejor a los IMAO que a cualquier otra clase de antidepresivo y son una alternativa efectiva cuando los pacientes no responden a los antidepresivos tricíclicos, específicamente cuando se trata de depresión atípica, distimia y depresión bipolar.

Los inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa (moclobemida, brofaromina) tienen vida media corta, y como su acción es reversible no inducen efectos colaterales de tipo tiramínico. Actúan selectivamente sobre la MAO-A, que tiene como sustrato a la noradrenalina y a la serotonina.

Los datos de intoxicación por IMAO consisten en agitación, ideas delirantes, crisis convulsivas, hiperreflexia, midriasis, retención urinaria, íleo paralítico, alteraciones de la regulación de la temperatura, arritmias (taquicardia, fibrilación auricular y ventricular, además de bloqueos auriculoventriculares), depresión del centro respiratorio y coma.

Litio

El litio es un antidepresivo efectivo que disminuye el riesgo suicida

Existen pruebas convincentes originadas en diversos estudios de que el litio no sólo es un estabilizador del humor, sino que también es un antidepresivo efectivo que disminuye el riesgo suicida cuando se utiliza sobre todo en estados depresivos recurrentes. El punto de partida de las investigaciones sobre estos efectos fueron las observaciones realizadas por el grupo de Berlín, cuya información fue una clara disminución o remisión completa del riesgo suicida en enfermos tratados con litio o incluso en aquellos que no habían mostrado respuesta satisfactoria al tratamiento con otros antidepresivos. Es muy evidente la disminución del suicidio consumado en aquellos enfermos tratados con litio, en comparación con quienes no recibieron litio; en el cuadro 175-5 se muestran los resultados de tres estudios clásicos. La reducción de la excesiva mortalidad por suicidio

Cuadro 175-5. Suicidios consumados en enfermos tratados con litio y sin litio

Estudio	Con litio	Sin litio
Müller-Oerlinghausen	1 de 55	4 de 13
Felber Kyber	1 de 36	3 de 36
Coppen	1 de 103	13 de 103

y complicaciones cardiovasculares da como resultado disminución significativa o normalización del porcentaje de mortalidad estándar.

LECTURAS RECOMENDADAS

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DS-IV. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
- Feighner J. Mechanism of Action of Antidepressant Medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 4):4-11.
- Herbert C, Schulberg, Wayne K, Gregory E, Rush J. Treating major depression in primary care practice. An update of Agency for Health Care policy and research practice guidelines. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1121-1127.
- Melfi C, Chawla A, Croghan T. The effects of adherence to antidepressant. Treatment guidelines on and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1128-1132.
- Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A. Antidepressants and suicidal risk. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 2): 94-99.
- Organización Mundial de la Salud. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research. New York, OMS; 1992.

176 ■ Ansiedad

Ricardo Juárez Ocaña

DEFINICIÓN

La ansiedad es quizá el síntoma psiquiátrico más común, ocurre como parte de casi todos los síndromes psiquiátricos mayores, en particular los depresivos, y representa varias entidades diferentes. Es un sentimiento de aprensión difuso y muy molesto, que se acompaña de uno o más síntomas corporales. Es un estado común a todos los seres humanos, y junto con el miedo tiene la función adaptativa de preparar al organismo para enfrentar situaciones potencialmente peligrosas, ya sea mediante la fuga o el ataque.

En 1894, Freud presentó la primera descripción de lo que denominó *neurosis de ansiedad* como una entidad clínica diferente de la neurastenia. En esta descripción se distinguen tres aspectos de la neurosis de ansiedad que influyeron en el sistema diagnóstico subsecuente de la historia de la ansiedad:

- Crisis de ansiedad (actualmente "pánico" en inglés)
- Expectación ansiosa
- Evasión fóbica secundaria

Los aspectos neurofisiológicos de la ansiedad fueron el centro en los primeros trabajos de Freud. Observó la ansiedad *como una transformación de las descargas excesivas en el sistema nervioso central, acumulada a causa de descarga sexual inadecuada, por estímulos externos, o por ambos factores*. Freud notó que las crisis de ansiedad podrían ocurrir acompañadas por una idea específica que puede desencadenar el ataque frecuentemente en asociación con temas de muerte súbita. Los ataques de ansiedad pueden ocurrir sin aviso, de manera espontánea e inesperada. También observó que dichas crisis pueden o no acompañarse de ansiedad reconocida por el enfermo. El paciente a menudo presenta alteraciones físicas y psicológicas, por ejemplo, síntomas de la función cardíaca y respiratoria que en ocasiones no se relacionan conscientemente con la ansiedad, o sólo se experimentan como dolencia física.

Freud también comprobó claramente los síntomas primarios en estos pacientes; es decir, síntomas de espasmo coronario, dificultad para respirar, sudación profusa, an-

La ansiedad es un síntoma que se caracteriza por un sentimiento de aprensión difuso y molesto, que además se acompaña de uno o más síntomas corporales

El paciente a menudo presenta alteraciones físicas y psicológicas, como síntomas de la función cardíaca y respiratoria que en ocasiones no se relacionan conscientemente con la ansiedad o sólo se experimentan como dolencia física

siedad por comer y percepción de enfermedad. Otros síntomas incluidos en el cuadro clínico fueron transpiración, temblores, vértigo, diarrea, insomnio y pavor.

Diez de los síntomas de las crisis de angustia descritos en el DSM-IV pueden encontrarse en la descripción clínica de Freud.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Quizá más de 30 a 40% de la población general experimenta ansiedad con un grado suficiente de gravedad como para solicitar atención médica. En general, es un padecimiento de gente joven, suele iniciar a los 25 años de edad, y su curso es crónico y recurrente. La tasa de prevalencia general a seis meses en los ataques de ansiedad está en el espectro de 9.3%. Sólo 4.3% de los sujetos que han experimentado en el pasado un ataque de ansiedad tuvieron un ataque más de tres veces en una semana. La prevalencia en los trastornos de ansiedad se presenta de por vida en 2% de los casos con prevalencia de seis meses en 1.2%. La agorafobia es el trastorno de ansiedad más común, con prevalencia de por vida de 5 % y prevalencia a seis meses aproximadamente de 4%. En estudios epidemiológicos bien controlados concernientes a la prevalencia de los trastornos de ansiedad en grupos de alto riesgo, como sujetos con padecimientos físicos tratados por cardiólogos o internistas, las complicaciones más frecuentes informadas fueron síntomas cardíacos (dolor torácico, taquicardia), gastrointestinales (específicamente malestar epigástrico) y síntomas neurológicos (cefalea, vértigo). Comúnmente los pacientes acuden a los servicios de urgencias por estos síntomas.

FACTORES DE RIESGO

Múltiples estudios apoyan una prevalencia más alta en mujeres, cuya tasa de síntomas de ansiedad es de 11% y en varones de 7%. Se ha observado prevalencia elevada en sujetos entre 25 y 44 años de edad, y menor en mayores de 65 años.

Hay tasas más altas en sujetos separados o divorciados en comparación con tasas más bajas en sujetos que viven en unión libre o casados. La prevalencia es ligeramente mayor en gente con nivel escolar bajo y mayor en ciudades pequeñas y áreas rurales, y es más frecuente en desempleados.

Son más altas las tasas de ansiedad en personas separadas o divorciadas, y en individuos con nivel escolar bajo

FACTORES PRECIPITANTES

Algunos factores orgánicos, como consumo de alcohol, cocaína y cafeína en exceso, pueden precipitar un ataque de ansiedad. Muchos pacientes con trastornos de ansiedad refieren infelicidad o alteraciones en la infancia, igual que la presencia de otras personas no relacionadas con la familia, como hijos adoptivos o separación. En algunas culturas la crisis de angustia se caracteriza por intenso temor ante la brujería o la magia.

CRISIS DE ANGUSTIA (ataque de pánico)

Las crisis de angustia consisten en aparición súbita de síntomas de aprensión, miedo pavoroso o terror, sensación de muerte inminente y síntomas somáticos

Estas crisis suelen aparecer en la descripción de diversos trastornos de ansiedad. La característica principal es la aparición aislada y temporal de miedo o malestar de carácter intenso, que se acompaña al menos de cuatro de un total de 13 síntomas somáticos o cognoscitivos. El inicio es rápido y brusco, y en lapso de 10 minutos alcanza su máxima expresión (cuadro 176-1).

El enfermo por lo regular acude al médico por temor intenso, cree que está a punto de morir, de perder el control, de padecer un infarto o enfermedad vascular cerebral, con intenciones de huir del lugar donde ha presentado la crisis. La ansiedad característica de estas crisis se diferencia de la ansiedad generalizada por su naturaleza intermitente, paroxística y de gran intensidad. Las crisis pueden aparecer en una amplia gama de trastornos de ansiedad (trastorno de angustia, fobia social o específica, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo).

Cuadro 176-1. Crisis de angustia (ataque de pánico) según el DSM-IV

Palpitaciones, sacudidas del corazón o taquicardia	Mareo (inestabilidad o síncope)
Sudación	Sensación de irrealidad o separación de uno mismo
Temblores o sacudidas	Miedo a perder el control o volverse loco
Disnea (ahogo o falta de aliento)	Temor a morir
Sensación de atragantarse	Parestesias
Opresión o malestar torácico	Escalofríos o sofocaciones
Náuseas o molestias abdominales	

Los tres tipos de crisis de angustia se diferencian por el modo de inicio y la presencia o ausencia de desencadenantes ambientales (cuadro 176-2).

Para realizar el diagnóstico de trastorno de angustia (con agorafobia o sin ella) es necesario que el enfermo presente crisis de angustia inesperadas.

AGORAFOBIA

Es necesario que el paciente presente crisis de angustia sin historia de trastorno de angustia. Típicamente aparece ansiedad al enfrentar situaciones donde escapar puede resultar difícil o bien no es posible disponer de ayuda.

Esta ansiedad provoca comportamientos permanentes de evitación de situaciones especiales, como estar solo dentro o fuera de casa, estar en lugares concurridos, viajar en medios de transporte, estar en un ascensor; cuando son expuestos a estas situaciones, los enfermos experimentan terror y en ocasiones se hace indispensable la presencia de un conocido para soportar la ansiedad. La conducta de evitación por lo general acarrea problemas de adaptación en el hogar o el trabajo. En ocasiones el diagnóstico es difícil, ya que la agorafobia, fobia social o específica y trastorno de ansiedad por separación también se caracterizan por conductas de evitación.

Agorafobia es la aparición de ansiedad o comportamiento de evitación en sitios donde escapar resulta difícil, o es imposible solicitar ayuda

TRASTORNOS POR ANGUSTIA (PÁNICO)

Se relaciona con alta incidencia de trastorno depresivo mayor (50 a 60%). Hasta 30% de los casos presentan ambos trastornos; el trastorno de angustia coincide o precede al trastorno depresivo mayor. Un número elevado de pacientes tratan su angustia con alcohol o ansiolíticos. Entre 15 y 30% de los sujetos con trastorno de angustia presentan fobia social, 8 a 10% trastorno obsesivo-compulsivo, 10 a 20% algún tipo de fobia específica y 25% trastorno de ansiedad generalizada.

El diagnóstico requiere la presencia de crisis de angustia recidivante e inesperada, seguidas de la aparición de un periodo mínimo de un mes de preocupaciones persistentes por la posibilidad de padecer nuevas crisis de angustia y por sus implicaciones o consecuencias. Las crisis no son secundarias a efectos de intoxicación por sustancias como la cafeína o enfermedad médica; las crisis de angustia no deben explicarse por la presencia de otro trastorno mental y se debe especificar si el enfermo cursa con agorafobia o sin ésta.

Los trastornos de angustia sin agorafobia son crisis de angustia recidivantes e inesperadas que causan estado de preocupación permanente en el paciente

Cuadro 176-2. Crisis de angustia

Inesperadas

No relacionadas con estímulos situacionales, aparecen sin ningún motivo aparente

Por estímulos ambientales

Aparecen después de la exposición o anticipación de un estímulo o desencadenante ambiental (ver una serpiente o un animal agresivo)

Más o menos relacionada con una situación determinada

Las crisis pueden aparecer al viajar en un elevador, pero en ocasiones aparecen sin haber viajado en él o bien aparecen media hora después de viajar en el elevador

La frecuencia y gravedad de las crisis varía ampliamente, puede ser de frecuencia moderada una vez por semana, regular desde hace unos meses hasta el momento actual, muy frecuente con aparición todos los días durante una semana con intervalos de meses o semanas sin padecer una sola crisis de angustia.

Característicamente los enfermos suelen ser menos tolerantes con los efectos secundarios de los fármacos y exigen controles clínicos continuos para seguir con el tratamiento. Los sujetos que no han tenido un adecuado tratamiento o han sido mal diagnosticados tienen la creencia de padecer una enfermedad letal y esto les provoca ansiedad crónica y debilitante, situación que motiva múltiples visitas a los hospitales.

En algunas ocasiones el inicio de los síntomas coincide con pérdida o conflictos interpersonales relacionados con el abandono del hogar, separación de la pareja o divorcio; estos sujetos se sienten sin motivación, avergonzados e infelices. Atribuyen estos fenómenos a falta de "fuerza" o de "carácter" y frecuentemente sus problemas se generalizan a áreas diferentes al motivo de la angustia; a menudo faltan al trabajo o a la escuela por sus constantes visitas al médico, con alta tasa de despidos laborales o expulsión de centros escolares.

TRASTORNO POR ANSIEDAD GENERALIZADA

En general los sujetos que acuden al médico con un trastorno de ansiedad generalizada se consideran ansiosos o nerviosos y más de 50% manifiestan que los síntomas iniciaron en la infancia o la adolescencia; por lo regular principia a los 20 años de edad, el curso es crónico y fluctuante con recurrencias durante periodos de estrés; hay datos de que es un padecimiento con alta incidencia familiar.

Se caracteriza por preocupación excesiva y exagerada en aspectos como la salud, situación económica, actividad laboral y problemas conyugales. Los enfermos suelen presentar estos síntomas cotidianamente por un periodo mayor de seis meses. Hay dificultad para controlar este estado de constante preocupación. Para establecer el diagnóstico, la ansiedad y la preocupación se deben acompañar al menos de los siguientes tres síntomas: inquietud, fatiga fácil, dificultad para concentrarse, irritabilidad, tensión muscular caracterizada por temblores, sacudidas, dolores o entumecimiento muscular y trastornos del sueño (en los niños basta con uno de estos síntomas). También pueden presentar síntomas somáticos, como manos frías y pegajosas, boca seca, diaforesis, náuseas, diarrea, polaquiuria, problemas para tragar o sensación de cuerpo extraño en la garganta, y respuestas de sobresalto exageradas.

La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes del individuo, aunque no siempre reconocen que sus preocupaciones resultan excesivas. Estas alteraciones no son consecuencia de los efectos de una sustancia o enfermedad médica ni aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno del estado de ánimo, psicótico o trastorno generalizado del desarrollo.

Puede coexistir con trastornos del estado del ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos relacionados con sustancias y otros trastornos normalmente relacionados con el estrés, como el síndrome de colon irritable y cefaleas.

FOBIA SOCIAL (trastorno de ansiedad social)

La fobia específica consiste en ansiedad clínicamente significativa como respuesta a la exposición a situaciones u objetos bien definidos a los que el enfermo teme y por los que se comporta en forma evasiva. La fobia social es una ansiedad clínicamente significativa en respuesta a situaciones sociales o actuación en público con conductas de evasión. En los niños se manifiesta por llanto, tartamudez, parálisis, abrazos, o bien se aterra a un familiar

El enfermo tiene miedo persistente e intenso a situaciones sociales o actuaciones en público por temor a que resulten estresantes; experimenta preocupación constante de que los demás lo perciban como un individuo ansioso, débil, loco o estúpido; el miedo de hablar en público es porque cree que se darán cuenta de que su voz o sus manos tiemblan, o por temor de que los invada una extrema ansiedad al conversar y no poder articular correctamente las palabras. Algunos tienen conductas que evitan comer, beber o escribir en público por miedo a que observen que les tiemblan las manos. La mayoría de estos pacientes cursan con síntomas de ansiedad y en ciertos casos con gran afectación; incluso cumplen criterios diagnósticos de una crisis de angustia. Cuando el sujeto se enfrenta a estas situaciones de inmediato presenta ansiedad; es frecuente la ruboriza-

ción y reconocen que sus temores son excesivos o irracionales. Evitan la presencia en actos sociales o públicos, aun cuando pudieran soportarlos pese a que experimenten terror.

El diagnóstico sólo se establece en caso de que la evitación, el temor o la ansiedad de anticipación interfiera con la vida cotidiana, y las relaciones laborales o sociales, o tengan malestar clínicamente significativo. En sujetos menores de 18 años, los síntomas deben haber persistido al menos seis meses y los síntomas no suelen ser secundarios a enfermedad médica, drogas u otro trastorno mental. En general, la fobia social ocurre en pacientes con baja autoestima, baja tolerancia a la crítica, a la valoración negativa de los demás o al rechazo; tienen serias limitaciones para autoafirmarse y sentimientos de inferioridad; son temerosos y con baja capacidad para desenvolverse socialmente; es posible apreciar signos de ansiedad, como manos frías y pegajosas, temblores y voz insegura.

FOBIA SIMPLE

Los sujetos con fobia específica (simple) tienen miedo intenso y persistente a objetos o situaciones especiales bien definidas. Cuando el paciente es expuesto al estímulo fóbico, éste le provoca de inmediato ansiedad, semejante a una crisis de angustia situacional; de igual forma, los pacientes adultos o adolescentes reconocen tener miedo excesivo o irracional, y por lo general el estímulo fóbico es evitado, y cuando resulta ineludible enfrentarlo sufren de terror. El diagnóstico sólo se considera si los síntomas impiden las actividades cotidianas del individuo, sus relaciones sociales o laborales, o si existe malestar clínico evidente. En menores de 18 años, los síntomas deben haber persistido seis meses y no deben ser secundarios a otro trastorno mental. Es común que relaten múltiples síncope (75% de los casos) al exponerse a situaciones fóbicas.

Algunos factores se consideran predisponentes a la aparición de la fobia específica, como el antecedente de haber sufrido ataques de algún animal, quedar atrapado en lugares pequeños o cerrados, haber presenciado accidentes, actos violentos y transmisión de información (advertencias repetidas de ciertos peligros por los padres).

Los sujetos con fobia específica (simple) tienen miedo intenso y persistente a objetos o situaciones especiales bien definidas; cuando el paciente es expuesto al estímulo fóbico, éste le provoca de inmediato ansiedad, semejante a una crisis de angustia situacional

TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

El paciente experimenta obsesiones o compulsiones recurrentes; estas obsesiones se manifiestan como ideas, pensamientos, impulsos o imágenes de carácter persistente consideradas por él como intrusas e inapropiadas, que le ocasionan ansiedad o malestar significativo, a lo cual se le ha denominado egodistonia; el sujeto puede reconocer estas obsesiones como producto de su mente y no impuestas desde afuera. Las obsesiones por lo regular se relacionan con el peligro de contraer una enfermedad o dudas repetidas relacionadas con un acto concreto, obsesiones de mantener un orden determinado de las cosas en su trabajo o su casa, impulsos de carácter agresivo (como hacer daño a su esposa o hijos) o fantasías sexuales recurrentes. Estos pensamientos, impulsos o imágenes no son simples preocupaciones de problemas cotidianos y rara vez se relacionan con hechos de la vida real. El enfermo a menudo intenta ignorar y suprimir estos impulsos tratando de tener su mente ocupada en otras actividades que se manifiestan como compulsiones, que evidentemente son excesivas o no están conectadas de manera racional con las ideas que deben neutralizar o prevenir.

Las obsesiones o compulsiones producen en el sujeto malestar clínicamente significativo, notable pérdida de tiempo (más de una hora al día), e interfieren con su rutina y rendimiento; en ocasiones pueden presentar conductas de evitación de objetos o situaciones que generan obsesiones o compulsiones. Como en los demás trastornos, los síntomas no deben ser secundarios a otro trastorno, enfermedad médica o efecto farmacológico. Se ha observado que estos pacientes consumen en exceso alcohol o ansiolíticos, y en ocasiones la conducta de evitación es tan grave que hace que el enfermo tenga confinamiento total en su casa; con frecuencia se identifica dermatitis por contacto por sustancias utilizadas en la higiene personal.

Las compulsiones son comportamientos o actos mentales repetitivos, como verificar en múltiples ocasiones si quedó bien cerrada la puerta del auto, contar dinero o cosas en forma recurrente con la intención de prevenir o aliviar la ansiedad, pero no provocan placer ni gratificación

La enfermedad tiene curso crónico y por lo general se inicia en forma gradual, con mayor incidencia en la adolescencia. Hasta en 15% de los casos se observa deterioro progresivo de las relaciones laborales y sociales.

TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

En el trastorno por estrés posttraumático siempre existe el antecedente de un acontecimiento extremadamente traumático o estresante en el que el paciente estuvo involucrado, y en el que los hechos fueron de peligro para su vida o integridad física, o cuando presenció la muerte o lesiones a terceros, o existe amenaza para la vida de otras personas

En este trastorno siempre existe el antecedente de un acontecimiento extremadamente traumático o estresante en el que el paciente estuvo involucrado y en el que los hechos fueron de peligro para su vida o integridad física, o cuando presenció la muerte o lesiones a terceros o hubo amenaza para la vida de otras personas. Después de esta experiencia el paciente muestra miedo, desesperanza y horrores intensos (los niños adoptan un comportamiento agitado). Una característica esencial es que el paciente reexperimenta en forma persistente y de varias maneras el acontecimiento traumático: por lo regular sufre de recuerdos recurrentes e intrusos, pesadillas repetidas en las que el suceso traumático está presente. Menos frecuente es que el enfermo padezca disociaciones, en las cuales se reviven aspectos del suceso y se comporta como si se encontrara en el preciso momento del suceso. En ocasiones hay estímulos desencadenantes que recuerdan o simbolizan un aspecto del acontecimiento traumático y experimentan malestar psicológico intenso o respuesta de tipo fisiológico. Por lo general el sujeto tiene conducta de evitación de estos estímulos y se esfuerza por no pensar en ellos y evitar conversaciones relacionadas con el evento; incluso tiene amnesia de algún aspecto específico del acontecimiento.

Es común que disminuya su reactividad al mundo exterior (embotamiento psíquico), manifestada por reducción del interés en actividades que le resultaban gratificantes, con disminución para sentir emociones de ternura y de sexualidad, ideas de desesperanza para el futuro, dificultad para conciliar el sueño por pesadillas recurrentes, hipervigilancia y respuesta exagerada al sobresalto, irritabilidad o ataques de ira y dificultad para concentrarse.

El trastorno por estrés posttraumático aparece a cualquier edad, en los primeros meses o años después del trauma; en 50% de los casos hay recuperación completa durante los primeros tres meses, en otros casos algunos síntomas persisten por más de un año y la duración de los síntomas puede depender del tiempo y de la proximidad a la que fue expuesto el paciente al acontecimiento traumático.

FISIOPATOLOGIA

Hay evidencias de que el factor liberador de corticotropina es un polipéptido de 41 aminoácidos que al parecer es un mediador no sólo endocrino, sino también autonómico y que responde a una conducta de estrés, particularmente en el estrés de la vida diaria, en niños abandonados y maltratados, y asociado a tasas elevadas de prevalencia en los adultos con trastornos afectivos y de ansiedad. Los datos sugieren que el factor liberador de corticotropina es hipersecretado por el hipotálamo y también por las neuronas extrahipotálmicas en enfermos con depresión, lo que ocasiona hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales con elevación del factor liberador de corticotropina en el líquido cefalorraquídeo.

Este incremento de actividad del factor liberador de corticotropina neuronal se cree que es mediado por el comportamiento de los síntomas de depresión, como las alteraciones del sueño y del apetito, la disminución de la libido y los cambios psicomotores. La hiperactividad del sistema neuronal del factor liberador de corticotropina parece marcado a causa de la depresión, la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales y se normaliza después del tratamiento con antidepresivos. Estos cambios bioquímicos se han observado en la conducta de ratas y monos que estuvieron sujetos a estrés en su vida diaria. En contraste, los estudios clínicos no han podido revelar un cambio consistente en las concentraciones del factor liberador de corticotropina del líquido cefalorraquídeo de pacientes con trastornos de ansiedad; no obstante, como quiera que sea, las evidencias existentes implican al factor liberador de corticotropina en la fisiopatología de los trastornos de ansiedad, tal vez por los efectos en el sistema noradrenérgico central.

El factor liberador de corticotropina es un mediador endocrino y autonómico que responde a una conducta de estrés

DIAGNOSTICO

El diagnóstico es eminentemente clínico; incluso los estudios de imagen cerebral no han demostrado tener utilidad, pues no hay alteraciones en la estructura neuronal. Sin embargo, algunas pruebas sugieren alteraciones bioquímicas que incluso se pueden precipitar en sujetos susceptibles mediante la administración intravenosa de lactato de sodio en solución, inhalación de CO₂, ingesta de cafeína, yohimbina, isoproterenol intravenoso y antagonistas de los receptores de benzodiazepinas. El uso de estas sustancias podría constituir un marcador de riesgo genéticamente heredado y ayudar a identificar a los familiares en riesgo de desarrollar el padecimiento.

TRATAMIENTO

Actualmente existen tres clases de fármacos útiles para el tratamiento de los trastornos de angustia: antidepresivos, benzodiazepinas de alta potencia (alprazolam y clonazepam) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Cada uno tiene sus ventajas y desventajas; para algunos pacientes los efectos secundarios de los antidepresivos o de los inhibidores de la monoaminoxidasa son muy intensos. Aunque las benzodiazepinas son menos tóxicas que los antidepresivos, inducen un estado de dependencia que en algunos pacientes muchas veces excede los beneficios clínicos.

Aunque se desconocen las causas precisas de la ansiedad, el tratamiento está bien confirmado. Los medicamentos de elección son los antidepresivos, y el más utilizado de este grupo es la imipramina. Otros más, como clorimipramina, nortriptilina y desipramina, también son eficaces; la dosis recomendada de imipramina es de 100 a 200 mg/día durante seis a ocho semanas. El efecto terapéutico no es inmediato y se inicia dos o tres semanas después. En algunos casos, el antidepresivo debe administrarse durante seis meses a un año y excepcionalmente se prolonga para evitar recaídas. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, como el citalopram en dosis de 20 mg/día, la fluvoxamina en dosis de 50 a 100 mg/día y la paroxetina en dosis de 20 mg/día han demostrado buenos resultados en el tratamiento de la ansiedad, sobre todo cuando ésta se asocia a trastornos del estado de ánimo, con la ventaja de que son mejor tolerados por el paciente y no tienen los efectos colaterales de los IMAO y los antidepresivos tricíclicos. La principal función de las benzodiazepinas en el tratamiento de la angustia radica en aliviar la ansiedad anticipatoria que de ordinario acompaña a los trastornos de ansiedad, y han mostrado eficacia para el control de las crisis con efecto casi inmediato. La dosis de alprazolam es de 3 a 10 mg durante las primeras dos o tres semanas.

Existen tres grupos de fármacos útiles en el tratamiento de la ansiedad: antidepresivos, benzodiazepinas y los IMAO

LECTURAS RECOMENDADAS

- Barlow DH, Wincze J. DSM-IV and beyond: what is generalized anxiety disorder? *Acta Psychiatrica Scand* 1988;98 (Suppl. 393);23-29.
- Cybulnik B. Ethology of anxiety in phylogeny and ontogeny. *Acta Psychiatrica Scand* 1998;98 (Suppl. 393);44-49.
- Gillin JC. Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders? *Acta Psychiatrica Scand* 1988;98 (Suppl. 393);39-43.
- López-Ibor JJ. CIE 10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Madrid: Meditor, 1992.

177 ■ Esquizofrenia

Raquel Méndez Reyes
Adrián E. Sánchez Solís

DEFINICIÓN

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico caracterizado por conducta desorganizada, distorsión del pensamiento, alucinaciones, delirios, alteraciones en el afecto y autismo, sin alteraciones de la capacidad intelectual; característicamente los síntomas tienen duración mayor de seis meses e incluyen por lo menos un mes de síntomas de la fase activa (por ejemplo dos o más de los siguientes: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, síntomas negativos; *ver luego*). El paciente con brote psicótico agudo puede presentar sintomatología sutil o con manifestaciones floridas que al interrogatorio dirigido pueden relacionarse con ideas delirantes y distorsión del pensamiento. En 1896, Emil Kraepelin describió los primeros síntomas de los trastornos esquizofrénicos bajo el término de demencia precoz; en 1911, Bleuler introdujo el término esquizofrenia (mente dividida), ya que los pacientes presentaban autismo, afecto reducido, asociaciones incoherentes y ambivalencia.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La prevalencia varía entre 0.5 y 1 %, es más frecuente en varones y aparece con mayor frecuencia en el tercer decenio de vida

La prevalencia mundial varía de 0.5 a 1 %; es más frecuente en varones con una relación de 1.5:1; aparece con mayor frecuencia en el tercer decenio de vida. Se ha observado relación genética en este tipo de pacientes, con incidencia de 9% en hermanos, 12% en hijos de progenitor esquizofrénico y hasta de 50% cuando ambos padres son esquizofrénicos. Hay factores que influyen en la presentación de la esquizofrenia, como estrato social bajo, personalidad retraída, maltrato físico, abuso sexual y drogas, infecciones virales durante el embarazo, retraso en la madurez cerebral del feto y traumatismo obstétrico. El inicio puede ser brusco o insidioso, pero la mayoría de los pacientes muestran algún tipo de fase prodromal manifestada por el lento y gradual desarrollo de diversos signos y síntomas. La edad de inicio puede tener gran significado, tanto fisiopatológico como pronóstico; los sujetos con edad de inicio más temprana a menudo son varones y presentan menor nivel de estudios, mayor evidencia de anomalías estructurales cerebrales y por lo tanto peor evolución.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son muy variadas y comprenden sintomatología continua durante seis meses no atribuible a otra etiología. El paciente esquizofrénico tiene cambios evolutivos que lo llevan a deterioro en el área laboral, las relaciones interpersonales y el cuidado de su persona. En conjunto, las manifestaciones clínicas se dividen en dos fases: afectiva y residual (cuadro 177-1).

Fase afectiva

Va precedida de un periodo prodromal en el que hay claro deterioro del nivel previo de actividad del paciente, retraimiento social, deterioro del aseo y de la higiene personal, falta de iniciativa, interés, alteraciones de la comunicación e ideación extrema; en esta fase predominan los síntomas psicóticos, como ideas delirantes, alucinaciones, pérdida de la capacidad asociativa, incoherencia y conductas catatónicas.

Cuadro 177-1. Criterios diagnósticos de esquizofrenia

-
- A. Dos o más de los siguientes síntomas, uno de ellos con duración de por lo menos un mes
1. Ideas delirantes
 2. Alucinaciones
 3. Lenguaje desorganizado
 4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
 5. Síntomas neurovegetativos
- B. Disfunción social o laboral
- C. Duración de los signos al menos durante seis meses
- D. Exclusión de trastornos esquizoafectivos y del estado de ánimo
- E. Exclusión del consumo de sustancias y de padecimientos orgánicos
- F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo
-

Fase residual

En la fase residual pueden persistir ideas delirantes y alucinaciones, pero carecen de una vivencia afectiva. Ocurre una fase parecida a la prodrómica en la cual el deterioro de la afectividad es más frecuente y grave.

Se han denominado síntomas de primer nivel a la disfunción del pensamiento, mal aseo y alucinaciones auditivas. La escala de PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) es útil para valorar al enfermo esquizofrénico y clasifica los síntomas como sigue:

Positivos: Cuando existen ilusiones, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, grandiosidad, suspicacia, delirio de persecución u hostilidad.

Negativos: Los que presentan característicamente afecto disperso, retiro emocional, mala simpatía, dificultad del pensamiento abstracto, falta de espontaneidad en el flujo de la conversación y pensamientos estereotipados.

La fase afectiva va precedida de deterioro de la actividad del paciente con retraimiento social, deterioro del aseo y de la higiene personal con falta de iniciativa, interés y alteraciones de la comunicación

CLASIFICACIÓN

Hay gran variedad de formas de clasificación de los trastornos esquizofrénicos, y la más aceptada universalmente se encuentra en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) y en la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIÉ-10) (cuadros 177-2 y 177-3).

Catatónica

Presenta característicamente estupor, rigidez, excitación o posturas fijas, marcada alteración psicomotora que puede incluir también actividad motora excesiva, negativismo extremo, mutismo, ecolalia, ecopraxia, catalepsia y estupor; es un tipo raro de trastorno esquizofrénico.

Desorganizada

Se caracteriza por lenguaje desorganizado, afectividad aplanada e inapropiada, incoherencia y afecto deprimido o muy desorganizado, llamada también hebefrénica.

Cuadro 177-2. Clasificación de la esquizofrenia según la CIE-10

Continúa	Remisión incompleta
Episódica con defecto progresivo	Otra forma de evolución
Episódica con defecto estable	Periodo de observación menor de un año
Episódica con remisiones completas	

Cuadro 177-3. Clasificación de la esquizofrenia según el DSM-IV

Catatónica	Desorganizada	Paranoide
Indiferenciada	Residual	

En la esquizofrenia paranoide, los pacientes tienen ideas delirantes, alucinaciones auditivas, con conservación de la capacidad cognoscitiva

Paranoide

Claras ideas delirantes o alucinaciones auditivas y conservación de la capacidad cognoscitiva y de la afectividad; hay preocupación, desconfianza y uno o más delirios desorganizados.

Indiferenciada

Presencia de síntomas que cumplen criterios de esquizofrenia pero no cumplen criterios para el tipo paranoide o catatónico; se presentan delirios, alucinaciones, incoherencia y conducta desorganizada.

Residual

Cuando se ha presentado al menos un episodio de esquizofrenia, pero en el cuadro clínico actual no es patente la existencia de síntomas psicóticos.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología no está clara y se han propuesto varias teorías que incluyen alteraciones estructurales y funcionales del sistema nervioso central

No está clara y se han propuesto varias teorías que mencionan defectos estructurales o funcionales a nivel del sistema nervioso central, alteraciones en el ámbito de neurotransmisores como dopamina, transmisión como resultado de saturación sensorial y dispersión de las funciones cognoscitivas y del pensamiento; en las vías subcorticales predomina el aumento del tono dopaminérgico. Existen factores y teorías para explicar la fisiopatología:

Factores neurobiológicos

Esta teoría se fundamenta en la hiperactividad dopaminérgica, ya que con el incremento en la cantidad de dopamina se produce transmisión defectuosa a catecolaminas con actividad disminuida de la monoaminooxidasa; en condiciones normales, la transmisión de catecolaminas desempeña una función importante en los mecanismos de atención y modulación de estímulos; cuando estos mecanismos se alteran también lo hace la capacidad de procesamiento de la información, y como resultado ocurre saturación sensorial, dispersión de las funciones cognoscitivas y del pensamiento, y predomina el aumento del tono dopaminérgico en las vías subcorticales.

Factores neuropatológicos

Un número variable de pacientes presentan alteraciones de la relación de tamaño del sistema ventricular del cerebro, por atrofia cerebral de predominio frontal, lo que ocasiona mayor tamaño ventricular y por lo tanto mayor cantidad de líquido cefalorraquídeo.

Teoría inmunológica

En ésta se propone un componente automunitario en el cual ocurren cambios funcionales que incluyen disminución de la respuesta inmunitaria a la fitohemaglutina con decre-

mentó de la capacidad de acción de la IL-2, producción de linfocitos seguida de estimulación de fitohemaglutina con participación de IL-6, la cual se encuentra elevada en pacientes con esquizofrenia; también las citocinas participan de manera importante en el inicio, modulación y localización de la respuesta inmunitaria; en el cerebro, las células hipofisarias, las neuronas y los astrocitos son afectados por la IL-6, lo que favorece la formación de anticuerpos contra neuronas cerebrales.

Teoría viral

Se fundamenta en la evidencia de mayor riesgo de esquizofrenia en hijos de madres que durante el segundo o tercer trimestre de gestación cursaron con infecciones virales, principalmente de vías respiratorias, las cuales suelen afectar el desarrollo del cerebro fetal.

Deficiencia nutricional materna

Las alteraciones del desarrollo del sistema nervioso central del feto son atribuidas al bajo aporte de nutrientes.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, por lo que conviene emplear los criterios clínicos del DSM-IV, que son prácticos y generalmente aceptados. Los estudios de laboratorio se encuentran en fase experimental, sobre todo en relación con el líquido cefalorraquídeo; los estudios de gabinete, como tomografía de cráneo y estudios de resonancia magnética nuclear, han mostrado dilatación del sistema ventricular así como atrofia de estructuras supratentoriales, y con mayor frecuencia del lóbulo frontal, así como disminución del flujo sanguíneo cerebral y de la función metabólica en las estructuras afectadas. Estos son datos poco comunes e inespecíficos en la esquizofrenia, por lo que no constituyen un elemento diagnóstico sistemático.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y conviene utilizar los criterios del DSM-IV, que son prácticos y aceptados por todos los grupos

Diagnóstico diferencial

Los pacientes con esquizofrenia no tienen sintomatología patognomónica, y las principales patologías con las que deberán diferenciarse son otras causas de psicosis, delirio y demencia. El delirio se relaciona con abstinencia del uso de drogas, intoxicación por fármacos (antiansiolíticos, anticonvulsivos), así como otras causas orgánicas, por ejemplo, hipotiroidismo, hipocalcemia, hipercalcemia o estas dos juntas, encefalopatía hipertensiva, sepsis y pancreatitis (cuadros 177-4, 177-5 y 177-6).

PRONOSTICO

El pronóstico ha mejorado con el uso de fármacos antipsicóticos, con lo cual hasta 60% de los pacientes logran su recuperación con integración psicosocial plena; los restantes presentan recaídas, con recuperaciones parciales y hospitalizaciones frecuentes. Cuando el inicio de la enfermedad es temprano y el sujeto es varón, el pronóstico es malo.

Son indicadores de mal pronóstico el inicio de la enfermedad en edad temprana y el sexo masculino

Cuadro 177-4. Diagnóstico diferencial de la esquizofrenia

Trastorno psicótico debido a enfermedad orgánica	Trastorno esquizofreniforme
Trastorno psicótico inducido por sustancias	Trastorno psicótico leve
Trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos	Trastorno delirante
Trastorno depresivo no especificado	Trastorno generalizado del desarrollo
Trastorno bipolar no especificado	Trastorno esquizotípico

Cuadro 177-5. Causas orgánicas de psicosis**Neurológicas**

Neoplasia, hematoma subdural, meningoencefalitis, epilepsia e hidrocefalia

Endocrinometabólicas

Insuficiencia suprarrenal, hipercortisolismo, hipocalcemia e hipercalcemia, hipoglucemia y pancreatitis aguda

Cardiovasculares

Hipoxia, síndrome anémico relacionado con cardiopatía crónica, hipoperfusión tisular

Infecciosas

Paludismo, fiebre tifoidea, fiebre reumática, sepsis, brucelosis

TRATAMIENTO

Está basado en la psicoterapia y la farmacoterapia. Existen varios fármacos que se utilizan en la esquizofrenia, motivo por el cual sólo se mencionarán algunas características de medicamentos específicos.

Fenotiazina

Como la clorpromacina, que actúa como antipsicótico porque antagoniza la transmisión sináptica mediada por la dopamina, disminuye síntomas como alucinaciones, delirios y desorganización del pensamiento, produce sedación y disminución de la actividad motora. Se usa en el tratamiento sintomático de pacientes que pierden la noción de la realidad y presentan agitación y ansiedad; la dosis es de 300 a 800 mg/día por cuatro semanas.

Neurolepticos

Como el haloperidol, suprimen los movimientos espontáneos y los patrones conductuales complejos que se derivan de la función cerebral inarmónica, con depresión mínima del sistema nervioso central; el haloperidol es un antipsicótico potente eficaz para tratar la fase maniaca de la enfermedad maniaco-depresiva y la esquizofrenia; al parecer actúa durante la formación reticular subcortical, mesencefálica y del tronco cerebral; también inhibe los receptores de las catecolaminas y la recaptación de neurotransmisores del mesencéfalo y produce sueño en pacientes excitados. Está indicado en pacientes con agitación extrema y agresivos y la dosis varía de 1 a 10 mg cada 10 minutos; si la agitación persiste se puede incrementar la dosis al doble y administrarla cada 20 a 30 minutos.

Dibenzodiazepinas

Como la clozapina, que incrementa el sueño, disminuyen la frecuencia y duración de los movimientos oculares rápidos, con aumento de la dosis de 200 a 450 mg/día durante seis semanas; tienen acción antipsicótica. La risperidona, derivado del benzisoxasol,

Cuadro 177-6. Fármacos que pueden originar psicosis**Cardiovasculares**

Alfa metildopa, procainamida y disipiramida

Anticonvulsivos

Fenobarbital, difenilhidantoína, primidona

Ansiolíticos

Diazepam, clordiazepóxido, clonazepam

Drogas

Cocaína, marihuana y ácido lisérgico

Antibióticos

Rifampicina, isoniazida, quinolonas

Otros

Cimetidina, corticoides, antihistamínicos

combina un potente efecto antagonista a la serotonina con antagonismo dopaminérgico, ya que disminuye la afinidad antagonista dopaminérgica y los síntomas positivos de la esquizofrenia, aumenta la afinidad antagonista serotoninérgica y reduce los síntomas extrapiramidales; es el fármaco más promisorio utilizado en la esquizofrenia en dosis de 6 mg/día por ocho semanas.

La risperidona, que combina un efecto antagonista a la serotonina con el de antagonista dopaminérgico es el medicamento que da mejores resultados

Psicoterapia

Ha dado buenos resultados con terapia conductual cognoscitiva, la de contrarreferencia y las técnicas de intervención sobre procedimientos primarios y secundarios. La psicoterapia de grupo y familiar aunada a la administración de fármacos produce mejores resultados. No existe tratamiento quirúrgico para la esquizofrenia.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Flagerthy T. Trastornos esquizofrénicos. En: Davis CH (ed). *Psiquiatría: Diagnóstico y Tratamiento*. Buenos Aires: Panamericana, 1991.
- López-Ibor JJ. CIÉ 10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Madrid: Meditor, 1992.
- López-Ibor JJ. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Barcelona: Masson, 1996; 279-298.
- Myers D. Esquizofrenia. En: Myers GD (ed). *Psicología*. Buenos Aires: Panamericana, 1988.

178 ■ Suicidio

*Laura A. Luckie Duque
Ricardo Juárez Ocaña*

INTRODUCCIÓN

Las estadísticas recientes ubican al suicidio como una de las diez principales causas de mortalidad general en el ámbito mundial; en Estados Unidos constituye la principal causa de muerte entre adolescentes (11.8% entre jóvenes de 15 a 24 años de edad, y hasta 36% entre los 15 y 19 años); en los últimos tres decenios se ha elevado de 2.6/100 000 a 8.5/100 000 habitantes, y se ha informado una mortalidad tan alta como 31 000 casos por año. Constituye la quinta causa más frecuente de muerte en sujetos menores de 45 años de edad, es más común que los homicidios y sólo ligeramente menor que los fallecimientos por accidentes en carretera, por cáncer o por cardiopatías. Los informes de 1995 indican que México ocupa el 19° lugar como causa de mortalidad general con 2 894 casos, y en sujetos en edad reproductiva tiene el 1° lugar con 2 553 casos. En la ciudad de México ocupa el 17° lugar, con una tasa de 4.1 por 100 000 habitantes, con un total de 327 defunciones; llama la atención que la tasa de mortalidad más alta informada en 1995 ocurre en los estados de Tabasco, Quintana Roo y Yucatán.

Estadísticas recientes colocan al suicidio entre las diez principales causas de mortalidad; en la ciudad de México ocupa el 17° lugar; los estados de Tabasco, Quintana Roo y Yucatán tienen la mayor tasa de mortalidad

DEFINICIÓN

Se define el intento de suicidio como el acto de cometer lesiones autoinfligidas o el intento de envenenamientos para causarse la muerte. Existen aproximadamente 18 intentos de suicidio por cada suicidio consumado. El intento de suicidio se observa con mayor frecuencia como expresión secundaria de otros síndromes psiquiátricos, como

La ideación suicida es una característica común de la depresión

trastornos de personalidad histriónica, personalidad antisocial y trastornos de la conducta. Es 20 veces más frecuente que el suicidio consumado y se estima que sólo 27% de los sujetos que lo intenta llega a consumarlo.

En cuanto a la ideación suicida, se informa que una tercera parte de la población general ha tenido pensamientos suicidas durante algún momento de su vida. Un estudio realizado en población abierta en el Hospital Regional "1° de Octubre" de México se informó que la tasa de sujetos con ideación suicida es alrededor de 12%. La ideación suicida es una característica común de la depresión y una causa frecuente relacionada con el comportamiento suicida o el suicidio consumado, el cual a menudo se vincula con trastornos psiquiátricos, como la fase depresiva de los trastornos afectivos, el alcoholismo y la farmacodependencia; la prevalencia entre los suicidios consumados varía de 91 a 100%, y de éstos, 85% de las víctimas sufre depresión, alcoholismo o ambos problemas.

Hay pruebas de que muchos individuos que cometen o intentan el suicidio han tenido recientemente contacto con servicios médicos, particularmente con el médico general. Uno de los métodos más comunes de autodestrucción consiste en la ingestión de medicamentos psicotrópicos que han sido correctamente prescritos. A pesar de ello, muchos médicos no evalúan el riesgo suicida en pacientes que no exceden el umbral de gravedad o número de síntomas, problema que ocurre de manera similar en sujetos seniles, ya que en este grupo de pacientes la depresión, asociada como causa principal de suicidio, se manifiesta en formas muy variadas; la más frecuente es la llamada "melancolía evolutiva", en la que el paciente se encuentra callado, inmóvil y puede presentar negativismo activo o pasivo, lo que dificulta el interrogatorio, pues se expresa sólo con monosílabos. En otras ocasiones el paciente aqueja trastornos somáticos de manera única y constante, como el dolor crónico, lo que recibe el nombre de "equivalente depresivo". El paciente no sólo muestra aflicción por su síntoma, sino que éste ha pasado a ser el centro de sus preocupaciones. Este cuadro puede convertirse en un problema diagnóstico para el internista, ya que es posible confundirlo con un cuadro de afección orgánica, por lo que se requiere semología adecuada, incluyendo rastreo de la situación familiar, antecedentes de cuadros anteriores y descartar otra entidad clínica.

DIAGNOSTICO

Todos los enfermos con intento de suicidio deben ser evaluados por un psiquiatra

El diagnóstico se establece según el examen del estado mental; es clínico y se fundamenta en la historia y la conducta inmediata. Es importante tener en cuenta el intento de suicidio como una urgencia médica, y no debe subestimarse ni apreciarlo sólo como un "gesto para llamar la atención". Todos los enfermos con intento de suicidio deben ser evaluados por un psiquiatra, y considerar siempre el riesgo que tiene un individuo con conducta autodestructiva, como el de un sujeto descuidado propenso a múltiples accidentes, el que se arroja delante de un vehículo en movimiento, o bien el que se automutila, o aquel que lo hace en forma lenta y crónica, cuya vida puede considerarse como un intento crónico de suicidio.

Los pacientes consultan frecuentemente a su médico poco antes del intento o consumación del suicidio, por lo que su participación en la prevención puede resultar fundamental

Relativamente hay pocos estudios en la práctica general sobre el comportamiento suicida; sin embargo, en algunos se ha observado que los pacientes consultan frecuentemente a su médico poco antes del intento o consumación del suicidio, por lo que el profesional tiene un papel importante en la prevención del suicidio y necesita poner en práctica una estrategia eficiente para identificar individuos de alto riesgo. A fin de ayudar al médico en su práctica clínica general a decidir quiénes de sus pacientes podrían requerir una encuesta acerca del pensamiento y comportamiento suicida, se ha propuesto utilizar el Cuestionario para Investigar la Ideación Suicida (SIS-Q, *Suicide Ideation Survey Questionnaire*) (cuadro 178-1), mediante el cual se identifica con especificidad hasta de 97% a los sujetos con ideas suicidas y se evalúan cuatro aspectos fundamentales: a) trastornos del sueño; b) trastornos del humor; c) culpabilidad, y d) desesperanza; los primeros tres puntos son criterios de depresión mayor incluidos en el DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd revisión).

Si el intento de suicidio es sospechado se evaluará el riesgo suicida. Para ese fin se ha creado un instrumento de validación que identifica 15 variables como predictores significativos del riesgo suicida; dicho instrumento proporciona un complemento para

Cuadro 178-1. Cuestionario usado para el diagnóstico de ideas suicidas (SIS-Q)**Trastornos del sueño:**

¿Ha tenido usted un periodo de dos semanas o más con problemas para conciliar el sueño o mantenerlo?

Trastornos del humor:

¿Ha tenido usted un periodo de dos semanas o más durante el cual se sintió cansado, decaído, deprimido, o que haya perdido el interés por las actividades que frecuentemente hacía o con las que se divertía?

Culpabilidad:

¿Ha tenido un periodo de dos semanas o más en que se ha sentido inútil, sin valor, que no merece la pena, pecador o culpable?

Desesperanza:

¿Ha tenido algún periodo en el que sienta desesperanza?

Cuadro 178-2. Factores de riesgo de suicidio (escala de Motto)

Parámetro	Respuesta	Valor
1. Edad		Ver cuadro 3
2. Ocupación	Profesional, ejecutivo	48
	Comerciante	48
	Semicalificado	48
	Otros	0
3. Sexo	Bisexual, sexual activo	65
	Homosexual	65
4. Finanzas	Deuda excede los recursos	0
	de 0 a 100	35
	Más de 100	70
5. Pérdida de finanzas	Sí	63
	No	0
6. Estrés	Intenso	63
	Otros	0
7. Horas de sueño	0 a 2	0
	3 a 5	37
	6 o más	74
8. Reacción a la entrevista	Altamente positiva	42
	Moderada o ligera	42
	Neutral o negativa	85
9. Peso	Ganancia	60
	Pérdida > 10%	60
	Sin variación	0
10. Ideas de persecución	Moderadas o graves	45
	Mínimas o ausentes	0
11. Intensidad del impulso suicida	Moderada o grave	100
	Mínima o ausente	0
12. Intento de suicidio	Inequívoco	88
	Ambivalente	88
	Ausente	0
13. Número de hospitalizaciones	1	21
	2	43
	3 o más	64
14. Solicitó ayuda (grado de esfuerzo)	Ningún esfuerzo	0
	Algún grado	0
	Escaso o variable	55
15. Antecedentes familiares	Depresión	45
	Alcoholismo	45
	Otros	0

Cuadro 178-3. Valor del riesgo de suicidio según la edad

<i>Edad</i>	<i>Valor</i>	<i>Edad</i>	<i>Valor</i>	<i>Edad</i>	<i>Valor</i>
18	0	19	3	20	6
21	9	22	12	23	14
25	20	26	22	27	25
28	27	29	29	30	32
31	34	32	36	33	39
34	41	35	43	36	45
37	47	38	49	39	51
40	53	41	55	42	57
43	59	44	61	45	63
46	65	47	67	48	69
49	71	50	72	51	74
52	76	53	78	54	80
55	81	56	83	57	85
58	86	59	88	60	90
61	91	62	93	63	95
64	96	65	98	66	99
67	101	68	102	69	104
70	106				

el juicio clínico y una expresión cuantitativa del riesgo suicida. La escala estima el riesgo suicida en cinco categorías: muy bajo, 0 a 271 puntos; bajo, 272 a 344 puntos; moderado, 345 a 465 puntos; alto, 466 a 553 puntos, y muy alto, 554 o más puntos (cuadros 178-2 y 178-3).

La evaluación diagnóstica debe incluir factores de riesgo sociodemográficos, estrés, presencia de depresión, uso o abuso de alcohol u otras sustancias tóxicas y pensamientos suicidas (cuadros 178-4 y 178-5). Sobre esa base el médico deberá considerar: a) riesgo inminente, esto es, cuando el paciente expresa la intención de morir y llevarlo a cabo en plazo de 48 horas; si tiene signos de psicosis, especialmente alucinaciones auditivas que le incitan al suicidio; desesperación, desesperanza y pesimismo extremo; b) riesgo a corto plazo, o sea, cuando las ideas de muerte pueden llevarse a cabo en días o semanas, o c) riesgo a largo plazo.

Cuadro 178-4. Guía para la evaluación del paciente suicida**Riesgo sociodemográfico**

Varones, blancos, solteros, seniles y que vivan solos.

¿Cómo han marchado las cosas: en su matrimonio, la familia, el hogar y el trabajo? Incluir aspectos de salud; interrogar sobre estrés financiero, familiar, legal y ocupacional.

Investigar depresión y asociación con ansiedad o agitación psicomotriz

¿Ha tenido experiencias tristes inesperadas, carentes de sentimientos o al menos dos de los siguientes problemas en las últimas dos semanas?

Problemas para conciliar el sueño o quedarse dormido, fatiga fácil o debilidad, apetito escaso o excesivo, poco interés o placer por las cosas, sentimientos de inconformidad sobre sí mismo, falta de concentración, ansiedad, inquietud, incapacidad para permanecer sentado.

¿Ha tenido nerviosismo o ansiedad? ¿Ha tenido trastornos de ansiedad o pánico recientemente?

¿Ha sentido que debe reducir su manera de beber? ¿Se ha sentido inconforme o culpable por su manera de beber?

Investigar abuso en el consumo de alcohol

¿Ha necesitado beber al despertar para calmar los nervios o evitar la "resaca"?

Evaluar el riesgo suicida

SIS-Q y escala de riesgo suicida

Cuadro 178-5. Algoritmo para el manejo de la ideación y el comportamiento suicidas

Riesgo inminente de suicidio	
Sí	No dejar solo al enfermo Internamiento en un hospital psiquiátrico Traslado en ambulancia
No	Incrementar el contacto con el enfermo y remitirlo al psiquiatra Informar e involucrar en el caso a los familiares cercanos Evitar el acceso de posibles mecanismos de suicidio
Alcoholismo	Referir a un programa de tratamiento para alcohólicos
Trastorno depresivo	Iniciar tratamiento antidepressivo

LECTURAS RECOMENDADAS

- Beaumont G. Suicide and antidepressant overdose in general practice. *Brit J Psych* 1989;155(6):27.
- Brent D, Perper J, Allman C. Alcohol, firearms and suicide among youth. Temporal trends in Allegheny county, Pennsylvania 1960 to 1983. *JAMA* 1987;257(24):3369.
- Cooper-Patrick C, Crum R, Ford D. Identifying suicide ideation in general medical patients. *JAMA* 1994;272(22):1757.
- Hirschfeld R, Rousel J. Assessment and treatment of suicidal patients. *N Engl J Med* 1997;337(13):910.
- Juárez R, Luckie LA, Moran P, Alcántara R, Vázquez D, Curiel O, Ramlro M. Perfil socioeconómico del paciente con intento de suicidio. *Med Int Méx* 1998; 14(4): 145.
- Luckie LA, Moran P, Juárez R, Vázquez D, Curiel O, Ramlro M. Identificación de la ideación suicida en una población abierta. *Med Int Méx* 1998; 14(3): 100.
- Mono J, Heilbron D, Juster R. Development of a clinical instrument to estimate suicide risk. *Am J Psych* 1985;142(6):680.

179 ■ Anorexia y bulimia

Rogelio Zacarías Castillo

DEFINICIONES

La anorexia mental o nerviosa y la bulimia son trastornos psiquiátricos que se caracterizan por alteraciones graves de la conducta alimentaria que en algunas ocasiones pueden llevar a la muerte. La anorexia nerviosa se caracteriza por el rechazo a mantener el peso corporal en los valores mínimos normales y en la búsqueda pertinaz de la delgadez. La bulimia nerviosa se caracteriza por episodios recurrentes de voracidad seguidos de conductas compensatorias inapropiadas, como el vómito provocado, el abuso de laxantes o diuréticos, el ayuno o el ejercicio excesivo. Una característica esencial de la anorexia y de la bulimia nerviosa es la alteración de la percepción de la forma y el peso corporales propios.

El término anorexia es equívoco porque es rara la pérdida real del apetito. Recientemente estos trastornos han recibido la atención de la gente debido a su manifestación en personalidades del medio artístico o a veces en la población general, pues ocasionan un impacto social en su entorno; por ello, el internista debe conocer los fundamentos clínicos más relevantes de la detección y manejo de estos trastornos para la adecuada orientación de los enfermos, los familiares y los pacientes en general.

La anorexia y la bulimia nerviosa son trastornos de la conducta alimentaria de etiología no precisada que se caracterizan por miedo a la obesidad y búsqueda pertinaz de la delgadez, lo que ocasiona trastornos sistémicos que a veces conducen a la muerte

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La anorexia nerviosa fue descrita en 1689 por Richard Morton, quien informó el caso de una muchacha de 17 años que "lucía como esqueleto cubierto de piel...". Concluyó

que tenía "consunción nerviosa". El nombre anorexia nerviosa al parecer fue acuñado por William Gull y Charles Lasague, quienes publicaron descripciones clínicas del trastorno. En 1914, Simmonds llegó a confundir la anorexia nerviosa con insuficiencia hipofisaria, pero en 1930 Berham publicó su experiencia en 117 pacientes y enfatizó que las anormalidades fisiológicas de la anorexia nerviosa se debían a un trastorno psíquico.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La mayor parte de los casos corresponden a mujeres jóvenes de medio socioeconómico superior

La prevalencia de estos trastornos alimentarios parece ir en aumento con cifras de 1 a 4% en la población femenina blanca en la etapa de adolescente a mujer joven. La anorexia nerviosa tiende a ocurrir en familias de clase media y superior. El riesgo se incrementa entre las hermanas de pacientes con anorexia nerviosa y se ha informado de varios casos de gemelos con este trastorno.

En poblaciones psiquiátricas heterogéneas que sufren grados variables de psicopatología ocurren síntomas de trastornos alimentarios; entre los más comunes se observan depresión mayor, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos bipolares, ansiedad y trastornos afectivos.

PATOGENIA

Factores biológicos

Los cambios hormonales al parecer son secundarios a la baja de peso y la inanición, más que a la causa del problema

Los diversos cambios hormonales que ocurren durante la anorexia nerviosa sugieren un trastorno hipotalámico, como bajo metabolismo con bajas concentraciones de hormonas tiroideas, hipogonadismo hipogonadotrópico funcional, inversión del ritmo circadiano del cortisol, anomalías de la secreción de hormonas del crecimiento y termorregulación alterada. Todos estos datos señalan disfunción hipotalámica; sin embargo, se ha demostrado que estos cambios pueden ser secundarios a la baja de peso y la inanición, por lo que no pueden postularse como causa de la enfermedad. Sin duda, los efectos de los neurotransmisores cerebrales tipo serotonina, catecolaminas, dopamina, sus precursores y las acciones sobre los receptores intracerebrales participan en la anorexia y la bulimia nerviosa sin que se haya establecido igualmente si desencadenan el trastorno o son secundarios a la actividad nerviosa alterada inicial.

Factores psicosociales

Como la anorexia y la bulimia nerviosa ocurren sobre todo en familias de clase media y superior, se ha supuesto que el trastorno representa una exageración de los valores de clase que ponen de relieve el logro de un aspecto delgado y juvenil como virtud estética por conseguir. Estos valores pueden ser más característicos de las clases acomodadas, porque los alimentos muy nutritivos bajos en calorías, el pago de gimnasios, los auxiliares de belleza y el tiempo disponible para los ejercicios son costosos y no son fácilmente accesibles para las clases más bajas.

Se han propuesto varias teorías psicológicas para explicar la anorexia y la bulimia nerviosa. Los psicoanalistas clásicos insisten en la evitación de la sexualidad como fenómeno detrás del trastorno, en tanto que los teóricos de sistemas familiares proponen disfunciones en la interacción familiar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Deben distinguirse los grandes patrones de estos trastornos alimentarios; esto es, el patrón de anorexia y el patrón de bulimia nerviosa. En la anorexia nerviosa pueden encontrarse dos subtipos: la forma restrictiva y la forma bulímica. En la forma restrictiva los pacientes pierden peso por inanición autoinducida, no comen en grandes cantidades y evitan la ingestión de cualquier fuente de calorías. Realizan ejercicio físico con sesiones largas e intensas, practicadas en forma compulsiva, lo que les incrementa el

Cuadro 179-1. Criterios diagnósticos de Feighner de anorexia nerviosa

1. Inicio antes de los 25 años 2. Anorexia con pérdida de peso de por lo menos 25% del peso original 3. Actitudes distorsionadas hacia la alimentación, la comida o el peso 4. No tener enfermedades conocidas que puedan explicar la pérdida de peso 5. No presentar otro trastorno psiquiátrico conocido	6. Por lo menos dos de los siguientes datos: a. Amenorrea b. Lanugo c. Bradicardia d. Periodos de sobreactividad e. Episodios de bulimia f. Vómito autoinducido

gasto calórico y promueve mayor pérdida de peso. En la forma "bulímica" de la anorexia nerviosa existe una combinación de "atracones" con vómitos autoinducidos y utilización de laxantes, conservando el peso dentro de la normalidad.

Es importante señalar que aun los pacientes que han perdido mucho peso y que pueden lucir caquécticos se ven a sí mismos como obesos o con sobrepeso, por lo que siguen insistiendo en sus esfuerzos por seguir reduciendo de peso. A esto se le llama pérdida de la imagen corporal propia.

Es muy común la amenorrea en pacientes que han perdido mucho peso, la cual puede clasificarse como primaria o secundaria, según el criterio conocido referente a la aparición de la menarquía. Como datos físicos se pueden encontrar hipotensión, hipotermia, bradicardia, soplo sistólico, piel seca, vello corporal fino tipo lanugo, edema de miembros inferiores y petequias.

Los pacientes tienen pérdida de la imagen corporal propia a pesar de estar extremadamente delgados, e insisten en perder peso por percibirse a sí mismos como obesos

DIAGNOSTICO

La forma de realizar el diagnóstico en enfermedades de etiología no precisada se ha basado en el cumplimiento de ciertos criterios clínicos. Desde 1972 se utilizan los criterios diagnósticos de Feighner (cuadro 179-1), los cuales han permanecido constantes. Por otro lado, la American Psychiatric Association (APA) publica con cierta periodicidad el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM); en 1995 editó la cuarta versión en la que destaca la separación de anorexia y bulimia nerviosas (cuadros 179-2 y 179-3) como entidades con criterios diagnósticos propios.

Auxiliares de diagnóstico

En los exámenes de laboratorio puede observarse leucopenia con linfocitosis relativa, trombocitopenia, nitrógeno de la urea elevado, disminución de la transferrina sérica, reducción de fósforo sérico y de oligoelementos como el zinc. En las pruebas hormonales hay disminución de LH, FSH y estrógenos, cortisol sérico elevado, reducción de T3 y aumento de la reserva de T3 con TSH normal e incremento de la hormona de crecimiento basal.

En la radiografía de tórax puede observarse disminución del tamaño de la silueta cardíaca y la imagen del corazón tiende a ser vertical. El electrocardiograma puede

Cuadro 179-2. Criterios para el diagnóstico de anorexia nerviosa (DSM-IV)

1. Rechazo a mantener el peso corporal mínimo normal para edad y talla
2. Miedo intenso a ganar peso o a convertirse en obeso
3. Alteración de la percepción del peso o la silueta corporal
4. Amenorrea en mujeres pospuberales (retraso de tres ciclos consecutivos)

Subtipos

Restrictivo

No se recurre a atracones, purgas ni vómitos

Compulsivo/purgativo

Se recurre regularmente a atracones, purgas, vómitos y laxantes

Cuadro 179-3. Criterios para el diagnóstico de bulimia nerviosa (DSM-IV)

1. Presencia de atracones recurrentes. Atracón es la ingesta de grandes cantidades de alimento en un periodo corto y la sensación de pérdida de control sobre esta conducta
2. Conductas compensatorias inadecuadas: uso de laxantes o diuréticos; ejercicios excesivos, fármacos para bajar de peso
3. Los puntos 1 y 2 por lo menos dos veces por semana al menos durante tres meses
4. Autoevaluación influida por peso y silueta corporal

Subtipos**Purgativo**

Igual que en anorexia nerviosa

No purgativo

Igual que en anorexia nerviosa

mostrar bradicardia sinusal, alargamiento del segmento QRS y cambios inespecíficos del segmento S-T. Puede haber pausa sinusal y en ocasiones arritmias ventriculares.

TRATAMIENTO

La finalidad inicial es contrarrestar los efectos de la inanición al promover el aumento de peso y restablecer el equilibrio nutricional normal. Las modalidades terapéuticas incluyen hospitalización, psicoterapia, terapia familiar, psicoanálisis y medicamentos (por lo regular antidepresivos).

Cuando el paciente se halla por debajo de 70% del peso esperado para su talla es preferible hospitalizarlo, ya que de ordinario sufre la variedad anoréxica. El paciente bulímico rara vez suele requerir hospitalización.

La meta inmediata es la ganancia de peso. La psicoterapia sólo es útil hasta que el individuo ha ganado peso. El enfermo nunca debe comer solo y tomará sus alimentos en compañía de otros pacientes, de la enfermera o del personal que lo atiende. Se requiere un equipo de salud especializado en la atención de estos pacientes, incluyendo enfermera, psicólogo, psiquiatra, nutriólogo y pediatra. El plan de seguimiento es a largo plazo, dado el alto índice de recaídas que se observa comúnmente.

Los fármacos más útiles en pacientes con bulimia nerviosa son del tipo de los antidepresivos, como imipramina, desipramina, trazodona y fluoxetina. En sujetos con la variedad de anorexia nerviosa es menor la eficacia de estos medicamentos.

Rara vez se aplican medidas radicales, como alimentación enteral con sonda nasogástrica o alimentación parenteral total, y sólo están indicadas como medidas de extrema urgencia para salvar la vida del paciente.

COMPLICACIONES

Puede haber trastornos hidroelectrolíticos y de equilibrio acidobásico, sobre todo cuando el paciente abusa de laxantes, diuréticos o se autoinduce el vómito.

A nivel cardiovascular pueden ocurrir arritmias por focos ectópicos, prolapso de válvula mitral y capacidad de ejercicio deficiente; tal vez se observe insuficiencia cardíaca, que en forma paradójica aparece en la fase de recuperación terapéutica de peso. La tasa de mortalidad por anorexia nerviosa a 20 años es tan alta como 20 por ciento.

La muerte se debe a inanición, complicaciones infecciosas, hidroelectrolíticas, cardiovasculares o por suicidio.

LECTURAS RECOMENDADAS

American Psychiatric Association. Practice guidelines for eating disorders. Am J Psychiatry 1993; 150:207-228.

Davis C, Kaptein S, Kaplan AS, Olmsted MP, Woodside DB. Obsessionality in anorexia nerviosa: the moderating influence of exercise. Psychosomatic Medicine 1998;60:192-197.

El tratamiento de la anorexia y la bulimia nerviosa debe ser multidisciplinario. Es primordial conseguir la recuperación de peso. En casos graves puede requerirse hospitalización

Las complicaciones son frecuentes; destacan los trastornos hidroelectrolíticos y cardiovasculares. La mortalidad a 20 años es de 20 por ciento

Miller J, Schmltdt U, Treasure J. Compulsory treatment for anorexia nerviosa: compassion of coercion? *B J Psych* 1993;162:679-680.
 Sharp CW, Freeman CPL. The medical complications of anorexia nerviosa. *B J Psych* 1993; 162:452-462.

180 ■ Alcoholismo

*Laura A. Luckie Duque
 Germán Vargas Ayala
 Ricardo Juárez Ocaña*

DEFINICIÓN

El alcoholismo se caracteriza por la adicción al consumo de alcohol. Aunque existen definiciones de alcoholismo, tanto socioeconómicas como de comportamiento, en el entorno médico el término se refiere a la enfermedad crónica en la cual el alcohólico ansia y consume etanol sin satisfacción, con lo que se inicia un incremento a la tolerancia de los efectos de intoxicación de la droga, y cuando se suspende el beber se presentan síntomas y signos de supresión como demostración de la dependencia física. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece cuatro criterios para determinar la dependencia; esto es, pérdida del control al beber, signos y síntomas de tolerancia, signos y síntomas de abstinencia y la necesidad de controlar estos últimos con la ingestión adicional de alcohol.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece cuatro criterios para determinar la dependencia al alcohol, que son pérdida del control al beber, signos y síntomas de tolerancia, signos y síntomas de abstinencia y la necesidad de controlar estos últimos con la ingestión adicional de alcohol.

EPIDEMIOLOGÍA

El consumo excesivo de alcohol es un fenómeno muy frecuente, independientemente del sexo, la raza, la educación, el estrato socioeconómico o la ocupación. Es la principal causa de muerte en el grupo comprendido entre los 15 y los 45 años de edad y constituye uno de los principales problemas de salud, pues se encuentra implicado en 50% de los accidentes automovilísticos, 80% de las muertes por incendio, 67% de las muertes causadas por asfixia por inmersión, 67% de los asesinatos, 35% de los suicidios y 85% de las muertes anuales por enfermedad hepática.

En 1992, el Estudio Epidemiológico Longitudinal Nacional del Alcohol demostró que 44% de los adultos son bebedores actuales, 22% son bebedores crónicos y 34% son abstemios (se define como abstemio a quien no bebe alcohol). Se estima que la dependencia y el abuso del alcohol en los últimos años era de 7.4 a 9.7%, pero la prevalencia actual se halla entre 13.7 y 23.5%. Se calcula que 66% de la población mayor de 14 años consume bebidas alcohólicas, y que hay una gran diferencia en los hábitos de consumo entre varones y mujeres; por ejemplo, en México la mayor tasa de bebedores frecuentes y consuetudinarios oscila entre los 20 y los 39 años de edad en varones, en tanto que el abuso de alcohol en las mujeres puede comenzar más tarde, con la mayor tasa en el grupo de 30 a 49 años de edad. Aunque en los varones hay mayor prevalencia de estos trastornos y el grado de consumo de bebidas ligeras podría ser inversamente proporcional con la edad y el nivel de educación, todos los pacientes deberán ser evaluados en cuanto al uso de alcohol.

Uno de los indicadores más confiables para determinar el grado de consumo de alcohol de una población es la cantidad anual *per cápita*. Se estima que en los últimos años ha ocurrido un importante incremento en México (en 1990 fue alrededor de 3 L de alcohol absoluto).

Una bebida estándar contiene 12 gramos de alcohol, ya sean 180 ml de vino, 360 ml de cerveza o 45 ml de alcohol a 90%. Las bebidas de mayor consumo son cerveza

Son factores predisponentes los problemas familiares y algunos factores genéticos; por ello es mayor la prevalencia en gemelos y en hijos de padres alcohólicos

(50%), destilados (32%), pulque (9.2%), vinos que incluyen "coolers" y "cocteles" (4.5%) y por último alcohol de caña (4.2 por ciento).

Entre los factores predisponentes se encuentran, en primer lugar, los problemas familiares y de salud. Las condiciones ambientales, los factores genéticos, la prevalencia de alcoholismo en gemelos idénticos y en niños de padres alcohólicos y sus descendientes sugieren transmisión genética.

FISIOPATOLOGIA

La absorción del alcohol ingerido es rápida y completa. Los niveles sanguíneos se alcanzan a los 30 a 60 minutos posteriores a la ingesta. Alrededor de 2 a 10% del etanol consumido se excreta directamente por vía pulmonar, renal y la piel. Del restante 90%, una pequeña cantidad se metaboliza de manera directa en el estómago por acción de la alcohol-deshidrogenasa de la mucosa gástrica y el resto es absorbido en el estómago y el intestino y pasa rápidamente al torrente sanguíneo, vía por la que llega al hígado para ser metabolizado a través de tres rutas: 1) bajo la acción de la alcohol-deshidrogenasa hepática se transforma en acetaldehído, mismo que por la acción de la aldehído-deshidrogenasa, que tiene como cofactor al NAD (dinucleótido de nicotinamida y adenina) que se reduce a NADH (dinucleótido de nicotina y adenina reducido), da lugar a acetato que finalmente se disocia en H_2O y CO_2 por acción de la acetil-coenzima A; 2) la segunda vía utiliza el sistema microsómico del citocromo P-450, de donde se obtiene acetaldehído, oxidable a acetato, y por último, 3) esta vía es la de la cetolasa de los peroxisomas. En condiciones normales, las dos primeras vías son capaces de metabolizar el alcohol ingerido a razón de 10 g/h. La oxidación de una gran cantidad de alcohol determina exceso de NAD, lo que puede conducir a acidosis láctica, cetoacidosis alcohólica, hipoglucemia e hiperuricemia. También bloquea la conversión de beta-hidroxibutirato a acetoacetato, lo que impide su detección con tiras reactivas y complica el diagnóstico y tratamiento, lo cual ocasiona mayor grado de cetonemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El grado de depresión se relaciona con el nivel sérico de alcohol; al inicio deprime la corteza, y conforme aumentan las concentraciones lo hace con el sistema límbico, el cerebelo y por último con el tallo cerebral y la médula

El alcoholismo agudo produce efectos especialmente en el sistema nervioso central y es un poderoso depresor de los centros de control inhibidores, liberando por lo tanto vías excitatorias. El grado de depresión se relaciona con el nivel sérico de alcohol; al inicio deprime la corteza, y conforme se incrementan los niveles en sangre deprime al sistema límbico, al cerebelo y por último a los centros nerviosos inferiores (tallo cerebral y médula); es decir, con 20 a 30 mg/100 ml (una a dos copas) se desarrolla el "síndrome de fiesta", con euforia y trastornos de la función cognoscitiva y motora. Una ingestión de 100 mg/100 ml legalmente se considera intoxicación; 200 a 250 mg/100 ml conducen a narcosis, y 300 a 400 mg/100 ml desencadenan coma e incluso paro respiratorio. Durante cualquiera de estas etapas pueden presentarse "apagones" (pérdida de la memoria) sobre la mayor parte de los hechos ocurridos durante la ingestión del alcohol, así como por la acción del alcohol sobre los receptores de membrana que refuerzan la acción del GABA, neurotransmisor inhibitorio). El alcoholismo crónico produce alteraciones morfológicas en casi todos los tejidos del organismo (cuadro 180-1).

Se han establecido criterios para definir el patrón de uso y dependencia del alcohol y sus trastornos, los cuales se mencionan en el cuadro 180-2.

Según la clasificación del DSM-III-R se destacan los siguientes estadios de la intoxicación por alcohol:

En la intoxicación alcohólica aparece agresividad, deterioro del juicio y la atención, con irritabilidad, euforia, depresión y labilidad emocional

- I. La intoxicación alcohólica es un estado transitorio consecutivo a la ingestión de alcohol el cual produce alteraciones del nivel de conciencia, cognición, percepción, estado afectivo, comportamiento u otras funciones y respuestas fisiológicas o psicológicas. Suele tener una relación estrecha con la dosis ingerida; clínicamente aparece agresividad, deterioro de la capacidad de juicio y de la atención, irritabilidad, euforia, depresión y labilidad emocional. Debe hacerse diagnóstico diferencial con intoxicación debida a sedantes, hipnóticos y ansiolíticos, y con enfermedades neurológicas como ataxia y esclerosis múltiple.

Cuadro 180-1. Principales consecuencias del alcoholismo crónico

Órgano	Lesión	Mecanismo
Sistema nervioso	Enfermedad de Wernicke	Déficit de tiamina y toxicidad
	Síndrome de Korsakoff	Déficit de tiamina
	Atrofia cerebral	Toxicidad directa
	Degeneración cerebelosa	Déficit nutricional
	Neuropatía periférica	Déficit de tiamina
Músculo	Rabdomiólisis aguda	Toxicidad directa
Hígado	Depósitos grasos	Toxicidad directa
	Hepatitis alcohólica	Toxicidad directa
	Cirrosis alcohólica	Toxicidad directa
Corazón	Miocardopatía congestiva	Toxicidad directa
Testículos	Atrofia	Incierto
Páncreas	Pancreatitis	Incierto

II. La intoxicación alcohólica idiosincrática se caracteriza por cambio conductual notable con agresividad debido a la ingestión reciente de una cantidad de alcohol insuficiente para provocar intoxicación; cursa con amnesia posterior; la conducta es atípica y se le ha denominado "intoxicación patológica". El cambio de conducta puede ser al inicio, mientras el sujeto está bebiendo, o poco después de la ingesta, y su duración es breve. Se ha relacionado con la presencia en el electro-

Cuadro 180-2. Términos y criterios para patrones de uso de alcohol

Término	Criterio
Bebedor moderado (NIAAA)	Varones ≤ 2 copas/día Mujeres ≤ 1 copa/día Mayores de 65 años ≤ 1 copa/día
Bebedor en riesgo (NIAAA)	Varones > 14 copas/semana o > 4 tragos ocasionales Mujeres > 7 copas/semana o > 3 copas ocasionales
Abuso de alcohol (APA)	Patrón maladaptativo del uso de alcohol que conduce a trastornos clínicamente significativos o angustia que se manifiesta en un período de 12 meses por uno o más de los siguientes signos: a. Falta de apego a las obligaciones del trabajo, la escuela o el hogar b. Uso recurrente en situaciones peligrosas c. Problemas legales relacionados con el alcohol d. Uso continuo a pesar de problemas interpersonales o sociales
Dependencia del alcohol (APA)	Patrón maladaptativo del uso de alcohol que conduce a trastornos clínicamente significativos o angustia, el cual se manifiesta en un período de 12 meses por tres o más de los siguientes síntomas: a. Tolerancia b. Supresión c. Intentos fallidos para suprimir el uso de alcohol d. Tiempo excesivo para la recuperación por el uso de alcohol e. Reducción de las actividades sociales, ocupacionales y recreativas en grupo f. Problemas físicos o psíquicos relacionados con el uso de alcohol
Uso peligroso (WHO)	Persona en riesgo por consecuencias adversas
Uso dañino (WHO)	Uso de alcohol por daño psicológico o físico

NIAAA: National Institute for the Alcohol Abuse and the Alcoholism (Instituto Nacional para el Abuso del Alcohol y el Alcoholismo); APA: American Psychiatric Association; WHO: World Health Organization (Organización Mundial de la Salud, OMS).

La abstinencia alcohólica se presenta en quienes después de haber estado ingiriendo alcohol por días o semanas lo suspenden bruscamente, padeciendo temblor, náuseas, vómito, hiperactividad autonómica, ansiedad, alucinaciones o ilusiones transitorias

- encefalograma de ondas-punta en el lóbulo temporal y con lesión cerebral que va desde traumatismo hasta encefalitis. Debe hacerse diagnóstico diferencial con acción de sedantes, hipnóticos y ansiolíticos, así como epilepsia del lóbulo temporal.
- III. La abstinencia alcohólica no complicada o síndrome de supresión etílica se presenta en individuos dependientes del alcohol, los cuales han estado bebiendo por días o semanas y reducen o suspenden súbitamente el consumo de alcohol, lo cual se manifiesta con temblor de manos, lengua y párpados, náuseas o vómito, malestar o debilidad, hiperactividad autonómica, ansiedad, estado de ánimo deprimido, alucinaciones o ilusiones transitorias. Puede acompañarse de crisis convulsivas e incluso evolucionar a delirium tremens. Por lo general cede a los cinco o siete días y se agrava por desnutrición, fatiga, depresión, infecciones o enfermedad física concomitante. Debe hacerse diagnóstico diferencial con delirio por abstinencia alcohólica, alucinosis alcohólica y cetoacidosis diabética.
 - IV. El delirio por abstinencia alcohólica (delirium tremens) aparece a los pocos días (menos de una semana) de haber interrumpido o reducido el consumo de alcohol. Se acompaña de taquicardia y sudación, alucinaciones vividas visuales, auditivas o táctiles, ideas delirantes, agitación, temblor irregular intenso y fiebre. Las enfermedades concomitantes, como desnutrición y depresión, predisponen a este síndrome.
 - V. La alucinosis alcohólica es una manifestación orgánica en la que se presentan alucinaciones vividas y persistentes poco después de la interrupción o reducción del consumo de alcohol, generalmente a las 48 horas, y dura varias semanas o meses. El individuo puede permanecer silencioso y resignado pese a sus alucinaciones; es difícil distinguirlo del esquizofrénico, pues muestra pensamiento vago, asociaciones laxas y embotamiento de la afectividad. Sólo ocurre en sujetos con dependencia alcohólica. Debe diferenciarse de esquizofrenia y abstinencia alcohólica no complicada.
 - VI. El trastorno amnésico alcohólico es un síndrome amnésico debido a una deficiencia vitamínica relacionada con el uso prolongado de grandes cantidades de alcohol. Cuando se debe a deficiencia de tiamina se conoce como síndrome de Korsakoff y se acompaña de alteraciones neurológicas, ataxia cerebelosa o miopatías. Es resultado de encefalopatía de Wernicke en su forma aguda (que se manifiesta neurológicamente como confusión, ataxia y movimientos oculares anormales).
 - VII. La demencia relacionada con alcoholismo se desarrolla luego de ingestión prolongada de alcohol en cantidades elevadas. El diagnóstico se realiza hasta después de tres semanas de que el sujeto dejó de beber. Debe diferenciarse del síndrome amnésico alcohólico y de otras causas de demencia.

DIAGNOSTICO

A pesar de la alta prevalencia de los problemas de alcoholismo, poco menos de la mitad de los pacientes con este trastorno son identificados por su médico

A pesar de la alta prevalencia de los problemas de alcoholismo, poco menos de la mitad de estos pacientes son identificados por su médico, lo cual es menos probable si cursan con algún trastorno médico; en las mujeres con problemas de alcoholismo resulta más difícil su determinación. Es evidente que ni los médicos ni los sistemas de atención médica otorgan la debida importancia a los problemas relacionados con el consumo excesivo de alcohol; por ello es necesario enfatizar que como el médico es el primer contacto con estos pacientes, debe promover la importancia de su detección y manejo. Para su diagnóstico se ha propuesto realizar historia clínica completa, exploración física minuciosa y exámenes de laboratorio.

La realización de la historia clínica es primordial y consta de cuatro pasos principales: 1) interrogar al paciente acerca de su consumo de alcohol actual y pasado; 2) investigar sobre antecedentes de alcoholismo en la familia (debido a la predisposición genética y al ambiente familiar); 3) interrogar en forma detallada cantidad y frecuencia del uso de alcohol, para lo cual se sugieren estas preguntas: ¿Qué tipo de bebida alcohólica consume? ¿Con qué frecuencia bebe? ¿Qué cantidad acostumbra beber en un día típico? ¿Acostumbra beber en exceso?, ¿qué cantidad?; 4) uso de cuestionarios estándar para detección de problemas de alcoholismo, como el AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), que consta de 10 reactivos: del 1 al 3 evalúan frecuencia y cantidad

del consumo de alcohol; del 4 al 6, posibilidad de dependencia, y del 7 al 10, posibilidad de daño mental o físico. La calificación mayor o igual a 8 más un dato clínico se considera positivo (cuadro 180-3).

Aunque la exploración física y los exámenes de laboratorio no son tan específicos para la investigación de pacientes con alcoholismo, pueden brindar indicaciones para determinar sospecha o presencia de problemas en el uso del alcohol y son esenciales cuando el paciente con sospecha o dependencia es evaluado por problemas médicos relacionados. Las pruebas propuestas son la determinación de transferasa de gamma-glutamilo (GGT), deficiencia de transferrina, carbohidratos, lipoproteínas de alta densidad y niveles de alcohol en sangre, así como determinación del volumen globular medio, que tiene sensibilidad y especificidad altas y puede detectar bebedores ligeros o abuso de alcohol; es un indicador en la vigilancia de pacientes dependientes del alcohol.

La Organización Mundial de la Salud estableció una serie de parámetros que ayudan a identificar el patrón patológico de consumo de alcohol. Los indicadores más confiables son: antecedente de traumatismo y presencia de cicatrices no quirúrgicas; aliento alcohólico durante la evaluación clínica; trastornos digestivos vagos; hipertensión arterial moderada; insomnio o ansiedad; temblor distal de miembros superiores. Entre los indicadores de consumo excesivo y peligroso destacan ingerir más de 40 g de

Cuadro 180-3. Cuestionario para la detección de los trastornos por el consumo de alcohol

¿Con qué frecuencia ingiere bebidas alcohólicas?

0 - Nunca	3 - Dos o tres veces por semana
1 - Una vez al mes o menos	4 = Cuatro o más veces por semana
2 - Dos o cuatro veces al mes	

¿Cuántas copas toma en un día típico de los que bebe?

0 - Una o dos	3 - Siete a nueve
1 - Tres o cuatro	4 = 10 o más
2 - Cinco o seis	

¿Con qué frecuencia toma seis o más copas en una misma ocasión?

0 = Nunca	3 = Cada semana
1 - Menos de una vez al mes	4 - Diario o casi diario
2 - Cada mes	

Durante el último año, ¿le ocurrió que no pudo dejar de beber una vez que había empezado?

0 - Nunca	3 = Cada semana
1 - Menos de una vez al mes	4 - Diario o casi diario
2 - Cada mes	

Durante el último año, ¿con qué frecuencia dejó de hacer lo que debiera haber hecho por beber?

0 - Nunca	3 - Cada semana
1 - Menos de una vez al mes	4 - Diario o casi diario
2 = Cada mes	

Durante el último año, ¿con qué frecuencia bebió a la mañana siguiente de haber bebido en exceso?

0 - Nunca	3 = Cada semana
1 - Menos de una vez al mes	4 - Diario o casi diario
2 - Cada mes	

Durante el último año, ¿con qué frecuencia se sintió culpable o tuvo remordimiento por haber bebido?

0 - Nunca	3 - Cada semana
1 - Menos de una vez al mes	4 - Diario o casi diario
2 - Cada mes	

Durante el último año, ¿con qué frecuencia olvidó algo de lo que había sucedido mientras bebía?

0 - Nunca	3 - Cada semana
1 - Menos de una vez al mes	4 - Diario o casi diario
2 - Cada mes	

Antes de catalogar a un paciente estuporoso o comatoso con aliento alcohólico sólo como "ebrio", se debe descartar alguna patología orgánica, pues a menudo puede tener manifestaciones de padecimientos relacionados, como diabetes mellitus, insuficiencia hepática, insuficiencia renal o traumatismo craneoencefálico

Entre las benzodiazepinas recomendadas se encuentran alprazolam, oxazepam, lorazepam y clordiazepóxido; este último en dosis de 50 mg c/6 h por cinco a siete días

etanol por día, antecedente de accidentes frecuentes, antecedentes de impuntualidad o incumplimiento en el trabajo, tensión nerviosa sostenida o ingerir alcohol en forma rápida.

Antes de catalogar a un paciente estuporoso o comatoso con aliento alcohólico sólo como "ebrio" es necesario descartar alguna patología orgánica, pues con frecuencia el sujeto presenta padecimientos relacionados, como diabetes mellitus, insuficiencia hepática, insuficiencia renal o traumatismo craneoencefálico.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial del paciente intoxicado debe incluir medidas de seguridad tendientes a evitar complicaciones, como la instalación de sonda nasogástrica para prevenir la broncoaspiración al evitar el vómito, y administrar carbón activado en las primeras horas posteriores a la intoxicación. Asimismo, se debe mantener permeable la vía aérea, y cuando el paciente tenga concentraciones mayores de 600 mg/100 ml, que son letales, está indicada la diálisis peritoneal.

La dependencia alcohólica y el síndrome de supresión etílica consecuente siguen siendo un problema de salud pública. Los médicos de todas las áreas de la medicina con frecuencia se enfrentan a múltiples problemas en el manejo de la supresión etílica. En el último decenio se han estado investigando exhaustivamente fármacos destinados a su disminución. Las metas en el manejo médico de la supresión consisten en minimizar los síntomas, prevenir o manejar el fenómeno de supresión grave (convulsiones y delirio) y facilitar el ingreso del paciente a un tratamiento continuo que promueva la abstinencia del alcohol.

Entre los fármacos propuestos están los adrenérgicos beta, clonidina, carbamazepina, agentes neurolépticos, magnesio, alcohol etílico y tiamina (cuadro 180-4); sin embargo, estudios previos han demostrado que las benzodiazepinas son las más efectivas en el manejo del paciente con síndrome de supresión, pues reducen los signos y los síntomas, y disminuyen la frecuencia de presentación de crisis convulsivas y delirio hasta en 7.7 y 4.7/100 pacientes tratados, respectivamente. Aunque se ha observado mayor riesgo de sedación en grupos de edad como los ancianos y en individuos con daño hepático, las benzodiazepinas contribuyen a una rápida recuperación con menos problemas respiratorios y síntomas de rebote. Entre las benzodiazepinas recomendadas se encuentran alprazolam, oxazepam (10 a 15 mg c/6 h), diazepam (5 mg c/5 min hasta una dosis máxima de 200 mg), lorazepam, y la más utilizada, clordiazepóxido. en dosis de 50 mg c/6 h por cinco a siete días.

La administración de una ampula de tiamina a las soluciones parenterales previene la encefalopatía de Wernicke en sujetos de alto riesgo.

Cuadro 180-4. Tratamiento del alcoholismo

Fase	Ejemplo	Acción
Supresión etílica		
Benzodiazepinas	Clordiazepóxido Diazepam Oxazepam Lorazepam	Disminuye la gravedad de la supresión, estabiliza los signos vitales; previene convulsiones y el <i>delirium tremens</i>
Bloqueadores beta	Atenolol Propanolol	Mejora los signos vitales, reduce la ansiedad
Agonistas alfa	Clonidina	Disminuye los síntomas de supresión
Anticonvulsivos	Carbamazepina	Disminuye la gravedad de la supresión y previene las convulsiones
Prevención de la recaída		
Alcohol	Disulfiram	Disminuye el uso de alcohol entre periodos de recaída
Antagonistas opioides	Naltrexone	Incrementa la abstinencia, aumenta el número de días sin beber
Derivados de Homotaurine	Acamprosate	Incrementa la abstinencia

Una vez que ha pasado el evento agudo es necesario actuar sobre la prevención y deberán llevarse a cabo medidas encaminadas a prevenir el alcoholismo mediante educación de la población sobre los riesgos y la creación de dependencia, así como la integración del paciente a grupos de Alcohólicos Anónimos o a otros programas de rehabilitación.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Jeffrey S, Patrick O, Michael S. Alcohol and other substances of abuse. Clin Med Nort Am 1997;4:81.
 Kevin K, Michael M, David C. Impact of age on the severity course and complications of alcohol withdrawal. Arch Intern Med 1997;157(27):2234.
 Michael M. Pharmacological management of alcohol withdrawal. JAMA 1997;278(2):144.
 Patrick O, Connor F, Bruer R. A preliminary investigation of the management of alcohol dependence with Naltrexone by primary care providers. Am J Med 1997; 103:407.
 Patrick O, Richard S. Patients with alcohol problems. Am J Psych 1998;26:592.
 Richard S, Michael M, Marks R. Individualized treatment for alcohol withdrawal. JAMA 1994;272(7):519.
 Steven C, Richard C, Michael G. Medical toxicology. Critical Care 1997;13(4):709.

181 ■ Farmacodependencia

*Germán Vargas Ayala
 Ricardo Juárez Ocaña
 Laura A. Luckie Duque*

INTRODUCCIÓN

Droga es toda sustancia que produce efectos placenteros y que además tiene acción de dependencia. Las drogas se clasifican en dos grupos; en el primero se agrupan sustancias que son toleradas, aunque algunas, cuando se usan en forma crónica, pueden causar alteraciones importantes en sujetos que consumen tabaco y alcohol, u otras sustancias como café o té. En el segundo grupo se encuentran diversas drogas, todas ellas consideradas ilícitas en su producción, distribución y consumo. Las más comunes son *carinabis*, cocaína, inhalantes, anfetaminas, opioides, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y penciclidina. En este capítulo se analizarán las características de las tres sustancias que con mayor frecuencia se emplean en México.

INTOXICACIÓN POR SUSTANCIAS VOLÁTILES

La inhalación intencionada de vapores químicos para provocar intoxicación placentera se define como dependencia (adicción) de sustancias volátiles; cualquier compuesto químico con propiedades de gasificación a temperatura ambiente es potencialmente psicoactivo, y si no es muy irritante puede causar dependencia por inhalación. Estas sustancias constituyen un grupo diverso de compuestos químicos similares que mezclados se les conoce como thinner, cuyo principal elemento tóxico es el tolueno (cuadro 181-1).

El principal elemento tóxico de las sustancias volátiles que producen intoxicación y dependencia es el tolueno

Fisiopatología

Las sustancias volátiles que producen dependencia son fácilmente liposolubles, lo que favorece que sus vapores se absorban en forma rápida y abundante a través de las

Cuadro 181-1. Fuente de las sustancias volátiles que producen dependencia y sus usos**Hidrocarburos alifáticos**

Combustibles para motores, lámparas, encendedores
Solventes para grasas, pinturas, plásticos

Alquilhalides

Freones propelentes de aerosoles o de extintores de incendios, líquidos refrigerantes
Solventes para adhesivos, cementos, colas, grasa, aceites y ceras
Líquidos para lavado en seco, quitamanchas, corrector de máquina de escribir

Alquilnitritos

Antídotos para cianuro (nitrito de amilo), combustible para jet, ambientador de habitaciones y nitrovasodilatadores

Hidrocarburos aromáticos

Solventes para pinturas acrílicas, adhesivos, cementos, colas, tintas indelebles, plástico

Éteres

Solventes para alcaloides, tintes, esteres, gomas, lacas, aceites, pinturas, plásticos, resinas

Cetonas

Quitaesmalte para uñas (acetonas), solvente para adhesivos, derivados de la celulosa, grasas, gomas, lacas, aceites, resinas, barnices

Los solventes causan daño irreversible al sistema nervioso central y al periférico; la neurotoxicidad puede reforzarse con la exposición simultánea a otro psicofármaco. Son asfixiantes simples o irritantes pulmonares y originan diversos grados de hipoxemia por disminución de la presión parcial de oxígeno; las concentraciones elevadas de hidrocarburos causan neumonitis química; la alteración de la presión arterial depende de la dosis y es bifásica con vasodilatación periférica que origina hipotensión y taquicardia refleja; después se observa bradicardia, disminución de la contractilidad miocárdica y del gasto cardíaco

mucosas de las vías respiratorias; su distribución también es muy rápida en los diversos órganos, principalmente el sistema nervioso central. Esta vía de acceso al organismo evita el primer paso metabólico en el hígado, no se fijan a proteínas y son metabolizadas mediante oxidación por el sistema microsómico hepático; su eliminación es por una combinación de excreción urinaria y metabolismo hepático. Las sustancias volátiles que causan dependencia son potentes depresores del sistema nervioso central; sin embargo, la inhibición de la función cortical por lo general precede a la inhibición del tronco cerebral. En dosis bajas ocasionan euforia e hiperactividad. A nivel cardiovascular también tienen acción depresora y refuerzan los efectos de las catecolaminas, lo que favorece la presencia de arritmias graves, como la fibrilación ventricular, que es causa de muerte súbita en personas dependientes de estas sustancias. La inhalación de estos vapores produce vasodilatación periférica, taquicardia refleja, posteriormente bradicardia y disminución de la contractilidad cardíaca y bajo gasto cardíaco. Otras alteraciones frecuentes consisten en desecación de las mucosas y la piel, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y mielotoxicidad directa. La muerte suele ocurrir por depresión respiratoria, broncoaspiración secundaria a trastornos del estado de alerta o como consecuencia de las heridas que se producen por comportamiento irracional o alteraciones de la capacidad de juicio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La intoxicación aguda (cuadro 181-2) produce euforia, seguida de alucinaciones por irritación del cuerpo amigdalino y disfunción del cuerpo límbico. Si la inhalación es intensa y constante disminuye la actividad motora y ocurre grave reducción de la respuesta a estímulos ambientales, e incluso se pueden presentar crisis convulsivas catatónicas y crisis mioclonicas previas a la etapa de ataxia. Aparecen cambios de la emotividad, depresión y paranoia; por último se genera reacción de indiferencia a respuestas ambientales de emergencia e incapacidad para asumir actitudes de defensa.

Los síntomas clínicos de intoxicación aguda son lenguaje incoherente, desorientación, trastornos de coordinación del lenguaje, pensamiento y juicio equivocado, con-

Cuadro 181-2. Técnicas para inhalación de sustancias tóxicas

La inhalación se conoce de la siguiente manera:

Sniffing, o Inhalación de vapores directamente desde un contenedor abierto.

Huffing, o inhalación de vapores desde una tela impregnada.

Bagging, que significa inspirar y espirar dentro de una bolsa que ha sido impregnada con solventes.

ducta errática y estupor; después del periodo de excitación se presentan acufenos, mldria-sis, diplopía, mareo, rinorrea, sialorrea, náuseas, vómlto, diarrea, tos, convulsiones, estado de coma y muerte. Los inhaladores crónicos manifiestan halitosis, fatiga, anorexia, aberración del gusto, pérdida de peso, temblores, trastornos de la memoria, bronquitis y disnea secundaria a fibrosis pulmonar. Finalmente aparece depresión, esquizofrenia y paranoia, delirio de persecución y agresividad que conduce a cometer actos de violencia.

Las neuropatías pueden cursar con ceguera parcial o total y parálisis difusa de las extremldades. Cuando el paciente desarrolla dependencia física presenta síndrome de abstinencia que se caracteriza por excitación, inquietud, cefalea, dolores abdomlnales y musculares. En estudios post mortem se observa atrofia cortical difusa, dismlnución de peso y del tamaño del encéfalo, dilatación del sistema ventricular, hemorragias capilares múltiples, angiosclerosis cerebral y desmlelinización de fibras nerviosas centrales y periféricas. En el producto del embarazo existen lesiones que se caracterizan por degeneración y necrosis, así como anomalías celulares que se manifiestan por anencefalia, mlcrocefalia e hidrocefalia.

Los síntomas por intoxicación aguda por inhalantes son lenguaje incoherente, desorientación, conducta y juicio erráticos, y estupor

DIAGNOSTICO

Dada la dificultad que implica diferenciar la intoxicación por solventes de la intoxicación por otras sustancias psicotrópicas, el diagnóstico debe fundamentarse en la historia clínica, el examen físico y excepcionalmente en algunos análisis de saturación de oxígeno y el examen toxicológico en búsqueda de hidrocarburos alifáticos o sus metabolitos.

TRATAMIENTO

En el manejo del enfermo con intoxicación aguda es importante aplicar medidas de sostén, como la corrección del estado hídrico y brindar cuidados a las alteraciones cardiovasculares; es indispensable la vigilancia cardíaca y tratar oportunamente las arritmias, que tal vez sean causa de muerte súbita. Si el paciente presenta agitación o crisis convulsivas es útil la administración de una benzodiazepina; si se observa insuficiencia respiratoria es necesario el apoyo respiratorio con ventilación mecánica. Para la rehabilitación se requiere poner en práctica programas dirigidos a promover la abstinencia y el apoyo psicológico familiar y social.

INTOXICACIÓN POR MARIHUANA

Introducción

El consumo de marihuana es tan antiguo como la historia mlsma, ya que las antiguas civilizaciones la emplearon, algunas con fines rituales y otras con fines terapéuticos, en tanto que la civilización actual lo realiza con fines placenteros. En Estados Unidos, 4% de la población ha utilizado la droga durante alguna etapa de su vida, estimándose en 20 mllones el número de consumidores. En México no se tiene una estimación de consumidores por grupo etáreo; sin embargo, destacan los adolescentes y los adultos jóvenes.

Fisiopatología

La forma que más se emplea para el consumo de marihuana es fumando las hojas secas o la resina, método mediante el cual se obtienen elevadas concentraciones séricas de delta-9-tetrahidrocannabinol (5-9-thc) (cuadro 181-3). En cambio, cuando es ingerida se obtiene sólo 6% de la droga; los consumidores experimentados fuman con mayor eficacia y generan concentraciones plasmáticas más elevadas, y el elemento activo se une a proteínas y se distribuye en tejidos con elevadas concentraciones en el sistema nervioso central y el hígado; los picos máximos del 8-9-thc se obtienen a los pocos

La marihuana tiene acciones de tipo barbitúrico, como prolongación del sueño no MOR; también tiene efectos opioides, como analgesia, hipotermia y acción antidiarreica

Cuadro 181-3. Farmacocinética de la marihuana

Absorción		Unión a proteínas	más de 99%
Inhalación	10 a 15%	Metabolismo	hepático
Oral	1 a 10%	Eliminación	
Niveles pico		Orina	13 a 16% en 3 (lías
Inhalación	7 a 8 minutos	Heces	30 a 50% en 3 días
Oral	45 minutos	Semi-eliminación	
Efecto pico		No consumidor	25 a 57 horas
Inhalación	20 a 30 minutos	Consumidor crónico	20 a 28 horas
Oral	2 a 3 horas		

minutos de haber fumado. Para aumentar la absorción por vía oral es necesario agregar un vehículo lipídico o alimento rico en grasas. El 8-9-thc interactúa con los sistemas neurotransmisores noradrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, gabaérgicos y con varios neuropéptidos. Tiene algunas acciones de tipo barbitúrico, como prolongación del sueño no MOR, y actividad anticonvulsiva. Ocurren efectos opioides, como analgesia, hipotermia y antidiarreicos; disminuye el síndrome de abstinencia por morfina y la tolerancia cruzada con etanol. También induce un incremento en la actividad del sistema límbico por estimulación de los mecanismos de placer y satisfacción.

Manifestaciones clínicas

La intoxicación aguda por marihuana incluye síntomas como euforia, ansiedad, ideas paranoides, sensación de enlentecimiento del tiempo, deterioro del juicio, angustia y alteraciones de la afectividad, además de irritación conjuntival, taquicardia, sequedad de boca y aumento del apetito

La intoxicación aguda por marihuana se caracteriza por cambios conductuales desadaptativos que incluyen euforia, ansiedad, suspicacia o ideas paranoides, sensación de enlentecimiento del tiempo, deterioro de la capacidad de juicio, risa inadecuada, ataques de angustia y alteraciones de la afectividad. Se cree que las reacciones adversas son más probables en sujetos con personalidad rígida o antecedentes de trastornos psicóticos, o en circunstancias consideradas amenazantes. Este conjunto de síntomas se acompaña de irritación conjuntival, taquicardia, sequedad de boca e incremento del apetito. El trastorno delirante por consumo de marihuana se caracteriza por la presencia de un síndrome delirante orgánico, por lo general con ideas delirantes persecutorias. Poco después del consumo de marihuana puede haber alucinaciones, aunque esto no constituye el síntoma predominante; es posible que se acompañe de notable ansiedad, labilidad emocional, despersonalización y amnesia posterior; estos síntomas pueden durar tres a 24 horas (cuadro 181-4).

Diagnóstico

Depende del antecedente de consumo de marihuana, las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de laboratorio fundamentado en la detección selectiva del 9-carboxi-tetrahidrocannabinol y otros metabolitos de menor cuantía a nivel urinario. Se debe considerar la posibilidad de resultados falsos negativos por adulteración de la orina con líquidos ácidos y alcalinos o por sal de mesa, y los metabolitos pueden detectarse hasta una semana después.

Tratamiento

Es muy raro que un consumidor de marihuana solicite atención médica; en cambio, la intoxicación en niños mediante el consumo de galletas de marihuana o resina es frecuente y en este caso está indicada la descontaminación gástrica. En los adultos que presentan crisis de angustia después de consumir la droga está indicado el apoyo con benzodiazepínicos; en casos graves con coma profundo, el apoyo debe ser multisistémico, inclusive con ventilación mecánica.

Cuadro 181-4. Efectos clínicos de la marihuana**Oculares**

Miosis, hiperemia conjuntival, disminución del lagrimeo y de la presión intraocular, percepción alterada de los colores

Pulmonares

Irritación de mucosas, broncodilatación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Cardiovasculares

Taquicardia sinusal, aumento del gasto cardíaco, vasodilatación periférica, hipotensión ortostática

Neurológicos

Euforia, relajación alterada del humor, aumento del alerta sensorial, percepción alterada de espacio y tiempo, nistagmo, disminución de la memoria a corto plazo, disminución de la coordinación y la fuerza; disminución de la capacidad para realizar funciones motrices complejas, letargia y temblores

Psiquiátricos

Paranoia y ansiedad ocasional, alucinaciones y aumento del apetito

Endocrinos

Disminución de la testosterona, espermatozoides anormales con hipomotilidad, atrofia testicular y ginecomastia

Gastrointestinales

Boca seca, náuseas, antieméticos

Otros

Retención urinaria y disminución de la inmunidad celular

INTOXICACIÓN POR COCAÍNA

Desde mediados del decenio de 1980, el abuso de cocaína se ha convertido en un problema de salud pública en Estados Unidos igual que en otras naciones, lo que se ha incrementado con la aparición del *crack*, un derivado de la cocaína altamente purificado, más económico y de fácil elaboración en laboratorios caseros. Con esto, la demanda de atención médica de los consumidores de cocaína se ha incrementado motivada por intoxicación aguda, alteraciones psiquiátricas o enfermedades de transmisión sexual.

Los tipos de cocaína de uso común son el clorhidrato de cocaína, que es una sal hidrosoluble de aplicación parenteral; el crack, o base libre estable a pirólisis; el sulfato de cocaína o bazooka, estable a la pirólisis

Fisiopatología

La duración de acción de la cocaína depende de la vía de administración, el tipo y la pureza del producto. Es importante señalar que de ordinario es adulterada con anestésicos como la lidocaína y la tetracaína; estimulantes como anfetaminas, cafeína y fenciclidina; derivados del opio, codeína y heroína, así como sustancias inertes como azúcar, harina o polvo para hornear. La acción farmacológica más importante es su capacidad para potenciar la liberación y conducción de los impulsos nerviosos originados por estimulación local mediante bloqueo de la recaptación presináptica de la noradrenalina y la dopamina, tanto en el ámbito periférico como en el central, lo que conduce a depleción de dopamina y además disminuye los niveles de serotonina por reducción de su síntesis a partir del triptófano. En el miocardio, la cocaína ejerce todas las propiedades de los antiarrítmicos de la clase I, específicamente por inhibición de los canales de sodio, con lo que se prolonga el potencial de acción y se deteriora el inotropismo miocárdico. El mismo mecanismo en los canales de sodio del tejido cerebral da lugar a las crisis convulsivas y el estado de coma. Con relación a la cardiopatía isquémica, el mecanismo fisiopatológico se debe a las propiedades protrombóticas y procoagulantes de la cocaína, y su consumo induce a disfunción endotelial incrementando la permeabilidad endotelial, lo que favorece la agregación plaquetaria y el depósito de fibrina, acelera la aterosclerosis, y recientemente se ha demostrado que incrementa la actividad del inhibidor del plasminógeno tisular.

Manifestaciones clínicas

La intoxicación aguda es frecuente en principiantes y también cuando se administra conjuntamente con alcohol, anfetaminas u otras sustancias. Las manifestaciones consis-

Cuadro 181-5. Síndrome de abstinencia por cocaína**Crash físico**

Se caracteriza por depresión, anhedonia, insomnio, irritabilidad, ansiedad, confusión, falta de concentración, mialgias, náuseas, diarrea, diaforesis profusa, ideas de autólisis y paranoia. Deseo importante de droga y finalmente hipersomnia. El tratamiento consiste en combatir la ansiedad con benzodiazepinas y analgésicos no opioides; en casos graves, la bromocriptina y la amantadina.

Manejo de la supresión aguda

Agentes dopamínicos, bromocriptina, amantadina, L-dopa y carbidopa, pergolide y flupentoxol.

Manejo de la supresión crónica

Antidepresivos: desipramina, imipramina, sertralina, fluoxetina, bupropión y litio.

Estimulantes: metilfenidato.

Otros: maxindol y carbamacepina.

Las manifestaciones de la intoxicación por cocaína incluyen sensación repentina de bienestar y confianza, euforia a dosis mayores que conduce a confusión, locuacidad, ansiedad, lenguaje incoherente, ideación paranoide e incluso ilusiones o alucinaciones visuales.

ten en cambios conductuales asociados a una sensación repentina de bienestar, confianza y euforia; en casos graves es común observar confusión, locuacidad, ansiedad, aprensión, lenguaje incoherente, ideación paranoide, sensación subjetiva del pensamiento profundo, incremento del apetito sexual, ilusiones y alucinaciones visuales; las pupilas se encuentran midriáticas; hay hiperreflexia osteotendinosa, peristaltismo intestinal incrementado, diaforesis profusa y taquipnea. Las manifestaciones cardiovasculares se caracterizan por taquicardia, elevación de la tensión arterial e incluso se puede desencadenar una crisis hipertensiva. Las complicaciones graves y la causa de muerte además de la violencia son delirio por cocaína, crisis convulsivas, estado de coma, paro respiratorio, arritmias cardíacas y cardiopatía isquémica, como angina inestable e infarto agudo del miocardio. En el cuadro 181-5 se describen las características clínicas del síndrome de abstinencia y el manejo de la supresión de cocaína.

Diagnóstico

Se fundamenta en el antecedente de consumo de cocaína o el abuso de otro tipo de droga, en las manifestaciones clínicas señaladas en el párrafo anterior así como en la

Cuadro 181-6. Criterio para establecer el abuso y dependencia de sustancias según el DSM-IV**Abuso de sustancias**

Patrón maladaptativo del uso de sustancias que lleva a deterioro clínico o estrés y que se manifiesta por uno o más de los siguientes eventos.

Uso recurrente

Ocasiona falla de las obligaciones consideradas como mayores, como el trabajo, la escuela o el hogar (ausentismo, bajo rendimiento, suspensiones o expulsiones). Uso recurrente de sustancias mediante las cuales se altera el desempeño físico (manejo de automotores), relacionado con problemas legales (arresto por alteraciones de conducta).

Uso continuo de sustancias

Asociado a problemas sociales o interpersonales recurrentes debido a efectos exacerbados de la droga.

Dependencia de la sustancia

Patrón maladaptativo del uso de sustancias que lleva a deterioro clínico significativo, manifestado por tres o más de los siguientes puntos.

- Tolerancia definida por notable necesidad incrementada de la sustancia que lleva a intoxicación o a los efectos deseados
- Marcada disminución de los efectos con el uso continuo
- Supresión manifestada por el síndrome de supresión
- Exacerbación o disminución de la sintomatología con el uso de algunas sustancias que se consumen en grandes cantidades o por largos periodos
- Dificultad o imposibilidad para controlar la sintomatología en caso de persistir con el abuso de la sustancia
- Mayor tiempo y esfuerzo realizado para conseguir la droga

Cuadro 181-7. Tratamiento de la intoxicación por cocaína

Apoyo ventilatorio En caso de compromiso respiratorio	Hidratación y alcalinización De la orina para evitar insuficiencia renal aguda por rhabdólisis
Nitrovasodilatadores En caso de crisis hipertensivas, angor o infarto	Medios físicos Para el manejo de la hipertermia y lavado gástrico, y carbón activado en caso de ingesta
Clonazepam Para el manejo de crisis convulsivas	
Benzodiazepinas y haloperidol En agitación, delirio y alucinaciones	

determinación de los niveles sanguíneos de cocaína o de su metabolito principal, la benzoilecgonina, en el suero o la orina del paciente.

El cuadro 181-6 muestra los criterios para el diagnóstico de abuso y dependencia de sustancias, mediante el cual se puede clasificar a los pacientes que utilizan drogas cuando menos en cuatro categorías: abuso, uso recurrente, uso continuo y dependencia.

Tratamiento

El tratamiento de la dependencia a la cocaína debe ser multidisciplinario (cuadro 181-7); es indispensable la abstinencia, así como el apoyo social y psicológico; las posibilidades de rehabilitación son mayores en un medio institucional especializado. La atención terapéutica de las complicaciones psiquiátricas graves, como ansiedad, agitación y psicosis, debe realizarse preferentemente en un ambiente de privacidad y tranquilidad. La naloxona en dosis de 2 mg, IV, es útil para revertir los efectos agudos de la intoxicación, pero puede precipitar el síndrome de abstinencia (cuadro 181-5). Cuando predominan los síntomas de ansiedad y agitación es útil el diazepam en dosis de 5 a 10 mg en intervalos de 10 a 15 minutos hasta tranquilizar al enfermo. Si predominan los síntomas psicóticos, el haloperidol por vía endovenosa es el fármaco de elección a razón de 10 mg cada 30 minutos. En los casos de crisis convulsivas se recomienda impregnación con difenilhidantoína en dosis de 15 mg/kg. En todos los pacientes con intoxicación aguda debe considerarse la posibilidad de intento suicida debido a depresión grave, por lo que debe establecerse un tratamiento oportuno.

La naloxona es útil para revertir los efectos agudos de la intoxicación, pero puede precipitar el síndrome de abstinencia

LECTURAS RECOMENDADAS

- Annas GJ. The federal response to California's Medical-Marijuana Law. *N Engl J Med* 1997;7:435-439.
- Augenstein WL, Selden BS, Mueller PD. Medicina de urgencia y drogadicción. *Clin Méd Norteam* 1990;533:667.
- Carlson RW, Geheb MA. Medical toxicology. *Crit Care Clin* 1997;13:4.
- Lloret J. Abuso de Drogas en Protocolo Terapéutico de Urgencia. 3ª. ed. Barcelona: Springer Ibérica, 1997;871:912.
- Rosecan SH. Abuso de Cocaína. Barcelona: Ediciones Neurociencias, 1990;1-325.
- Samet JH, O'Connor PG, Stein MD. Alcohol and other substance abuse. *Med Clin North Am* 1997;81:4.

182 ■ Trastornos del sueño

Laura A. Luckie Duque

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del sueño son anormalidades de regulación o anormalidades fisiológicas específicamente relacionadas con éste; forman parte de las principales enfermedades de

La mortalidad de los individuos que duermen menos de cuatro horas o más de nueve es mayor que en los que duermen entre seis y ocho horas

consulta diaria del médico y son atribuidos a problemas como la cefalea crónica que ocurre durante la noche o muy temprano en las mañanas. Pueden presentarse a cualquier edad, pero se ha observado que la capacidad para dormir disminuye con la edad; en más de 50% de las personas mayores de 65 años se informan problemas relacionados con el sueño. Hay dos principales razones para ello: 1) cambios en el ritmo circadiano debido a que con la edad disminuye el sueño de estadios 3 y 4, hay menos sueño MOR con mayor número de despertares nocturnos, la eficiencia del sueño está reducida y esto condiciona un incremento en el número de siestas vespertinas, y 2) enfermedades médicas o psiquiátricas, uso de alcohol y cafeína, y hábitos de sueño deficientes. Se ha notado que en los sujetos con tiempo de sueño menor de cuatro horas o mayor de nueve horas se incrementa la mortalidad en comparación con quienes duermen entre seis y ocho horas.

ETAPAS DEL SUEÑO

El sistema de clasificación de las etapas del sueño más ampliamente conocido y aceptado en la actualidad es el propuesto por Rechtschaffen y Kales, quienes han determinado que de acuerdo con los movimientos oculares (*electro-oculography*, EOG [*electrooculografía*]), el tono muscular (*electromyogram*, EMG [*electromiograma*]) y la actividad electroencefalográfica (*electroencephalogram*, EEG [*electroencefalograma*]), el sueño se divide en dos etapas: sueño MOR (movimientos oculares rápidos) y sueño NMOR (sin movimientos oculares rápidos), mismos que se alternan durante la noche.

El sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) constituye 20% del total del sueño y se inicia aproximadamente en los 90 segundos de haberse iniciado; los cambios en esta etapa sugieren alteraciones

El sueño MOR consiste en una actividad de frecuencia mixta y bajo voltaje, y semeja al estadio uno del NMOR. El primer episodio de sueño MOR se presenta aproximadamente a los 90 s de iniciado el sueño, y un retraso en su inicio sugiere patología del sueño. Constituye 20% del sueño total. El registro oculográfico marca movimientos rápidos conjugados y se caracteriza por el hecho de que si el sujeto es despertado en esta fase puede ser capaz de narrar hasta 70% del contenido de su sueño.

El sueño NMOR comprende 80% del sueño total y para su estudio se divide en cuatro estadios, como sigue:

Estadio 1 NMOR

Es la etapa de transición entre la vigilia y el sueño, y dura aproximadamente entre 1 y 7 minutos. El EMG registra disminución de la actividad muscular generalizada pero es mayor en las otras etapas. El EEG registra actividad con frecuencias beta y theta (4 a 7 Hz). El EOG muestra movimientos oculares lentos y no conjugados, y representa entre 5 y 10% del sueño total.

Estadio 2 NMOR

Se reconoce en el EEG por la presencia de agujas del sueño (ritmos sinusoidales de breve duración, de 12 a 14 Hz), y complejos K (ondas negativas de alta amplitud seguidas por componentes positivos lentos). El EMG registra mayor disminución de la actividad. El EOG es negativo y representa 45 a 55% del sueño total.

Estadio 3 NMOR

Se caracteriza por la presencia EEG de ondas lentas de alta amplitud (2 Hz) en 20 a 25% del registro; su actividad EMG es muy lenta y el EOG es negativo.

Estadio 4 NMOR

El EEG presenta ondas lentas en más de 50% del periodo, se combina con el estadio 3 y sólo puede diferenciarse por la proporción de ondas lentas. Se le ha denominado

sueño de ondas delta y constituye 10 a 20% del sueño total. En el EMG, los músculos están aún más relajados y en el EOG se presentan algunos giros oculares lentos al inicio de la etapa.

CLASIFICACION

Es importante el estudio de los trastornos del sueño, ya que éstos afectan las actividades laborales, sociales e incluso la vida marital; se ha notado como causa de accidentes laborales y automovilísticos hasta en 16% de los casos, lo cual da como resultado un impacto socioeconómico negativo.

En octubre de 1975, la Asociación de Clínicas para Trastornos del Sueño emitió su primera clasificación, que agrupa los trastornos en cuatro categorías: *a)* trastornos para iniciar y mantener el sueño; *b)* trastornos por somnolencia excesiva diurna; *c)* trastornos del ciclo de sueño-vigilia, y *d)* parasomnias. Sin embargo, la Asociación Americana para los Trastornos del Sueño publicó la clasificación internacional de los trastornos del sueño, que los divide en tres grupos mayores: *a)* disomnias; *b)* parasomnias, y *c)* trastornos del dormir medicopsiquiátricos (cuadro 182-1).

Disomnias

Manifestaciones clínicas

El grupo de disomnias comprende diversos trastornos cuyos síntomas principales son el insomnio, la narcolepsia, la apnea del sueño y los trastornos relacionados con el ritmo circadiano.

El insomnio es la principal manifestación de las disomnias y puede clasificarse en transitorio, de corta duración o de larga duración

INSOMNIO

El insomnio es la incapacidad del sujeto para conciliar el sueño o mantenerlo en forma adecuada y en cantidad suficiente para tener un funcionamiento óptimo y obtener una sensación de bienestar. Es una queja que se incrementa con la edad. Según su duración puede clasificarse en: *a)* transitorio, que ocurre una o varias noches y por lo general se relaciona con situaciones de estrés o cambios en el horario de trabajo; *b)* de corta duración, que ocurre durante algunos días hasta tres semanas y se relaciona con estrés más grave, como la recuperación de una cirugía o enfermedad, y *c)* de larga duración, que ocurre durante meses e incluso años y por lo común refleja problemas de salud crónicos o psiquiátricos. Una causa muy común es el uso crónico de cafeína, alcohol y drogas, o la supresión de estas sustancias. En cuanto a las patologías asociadas, los estudios realizados en poblaciones con discapacidad visual manifiestan que el insomnio es uno de los principales trastornos del sueño con frecuencias hasta de 60%, sobre todo en pacientes cuya discapacidad fue adquirida o secundaria a trastornos degenerativos.

El insomnio es la incapacidad del sujeto para conciliar el sueño o mantenerlo en forma adecuada y en cantidad suficiente para tener un funcionamiento óptimo y obtener una sensación de bienestar

Si el insomnio no se relaciona con entidades médicas o psiquiátricas ni con el uso de cafeína o alcohol (estudios recientes han demostrado que estas sustancias en dosis pequeñas promueven el sueño, pero en dosis altas, conforme van disminuyendo los

Cuadro 182-1. Clasificación internacional de los trastornos del sueño

Disomnias	Trastornos del dormir medicopsiquiátricos
Trastornos del dormir intrínseco	Relacionados con trastornos mentales
Trastornos del dormir extrínseco	Relacionados con trastornos neurológicos
Trastornos del ritmo circadiano	Relacionados con trastornos médicos
Parasomnias	
Trastornos del alertamiento	
Trastornos de la transición de sueño-vigilia	
Parasomnias asociadas a MOR	
Otras parasomnias	

niveles séricos, fragmentan el sueño y causan insomnio), conviene tratarlo con sedantes hipnóticos de corta duración cada dos o tres noches por un periodo no mayor de dos o tres semanas; por ejemplo, con triazolam en dosis de 0.25 a 0.5 mg, que acorta la latencia del sueño, o bien con flurazepam en dosis de 15 a 30 mg, que disminuye el número de despertares, todos por vía oral antes de acostarse. Actualmente, la melatonina (hormona producida en el cerebro y que ayuda a regular el ritmo circadiano) se ha convertido en uno de los suplementos nutricionales más usados para promover el sueño y las investigaciones aún están lejos de concluir, pero los estudios realizados no han informado reacción adversa alguna, aunque tampoco parecen tener gran utilidad.

NARCOLEPSIA

Es un trastorno neurológico incurable caracterizado por ataques de sueño irresistibles de corta duración. Tiene una tetrad clásica que consiste en somnolencia diurna, cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño. Se relaciona con antígenos de histocompatibilidad linfocitaria (HLA). De ordinario inicia entre los 10 y los 20 años de edad. Para su diagnóstico se utilizan las pruebas de latencia múltiple del sueño, que resultan patognomónicas si duran menos de cinco minutos. El tratamiento de la narcolepsia es sintomático; es decir, para la somnolencia excesiva es necesario utilizar estimulantes como el metilfenidato, que es el fármaco de elección en dosis de 5 a 20 mg tres veces al día. Para tratar la cataplejía, las alucinaciones hipnagógicas y la parálisis del sueño es necesario utilizar antidepresivos, los cuales son eficaces debido a que refuerzan el efecto supresivo del sueño MOR. Se ha recomendado utilizar protriptilina (24 a 40 mg diarios) y fluoxetina (60 mg diarios) por vía oral.

SÍNDROME DE LA APNEA DEL SUEÑO

El síndrome de apnea del sueño se caracteriza por la presencia de periodos de apnea o hipopnea en los cuales cesa la respiración durante 10 s hasta 1 o 2 min en 10 o 15 o hasta 100 episodios en una hora

Es un trastorno caracterizado por la presencia de periodos de apnea o hipopnea en los cuales cesa la respiración por lapsos que van desde 10 segundos hasta 1 o 2 min en episodios que varían desde 10 o 15 hasta 100 en una hora. La probabilidad de presentación se incrementa con la edad con una prevalencia de 2 a 4% entre mujeres y de 9% entre hombres adultos de mediana edad, en tanto que para la población senil la prevalencia es de 27% en hombres y 19% en mujeres. Este síndrome es ocasionado por obstrucción de las vías aéreas (apnea obstructiva), trastornos del sistema nervioso central como ausencia de esfuerzo respiratorio (apnea central) o una combinación de esos factores (apnea mixta), los cuales originan fragmentación del sueño nocturno y somnolencia excesiva diurna; el paciente se queja además de despertar con cefalea o confusión, fuertes ronquidos, jadeo y sofocación durante el sueño.

Otros síntomas incluyen deterioro intelectual, hipertensión nocturna, arritmias y muerte súbita. Debe sospecharse en sujetos obesos, roncadores y con tabaquismo crónico. El tratamiento de elección es el uso de presión positiva continua a las vías aéreas, lo cual las mantiene permanentemente abiertas; uso de retractores de lengua; en ocasiones es necesario incluir medidas quirúrgicas, como uvulopalatofaringoplastia, uvulopalatoplastia y traqueostomía, así como reducción de peso y tratamiento farmacológico (protriptilina, 5 a 20 mg/día; fluoxetina, 10 a 20 mg/día; acetazolamida, 125 a 500 mg/día, o teofilina, 300 a 600 mg/día al acostarse).

TRASTORNOS DEL CICLO DE SUEÑO-VIGILIA

El "Jet-Lag" es el trastorno predominante del ciclo de sueño-vigilia y se presenta en las tripulaciones y pasajeros de vuelos transmeridianos de cuatro a cinco husos horarios

Se caracterizan por la incapacidad de dormir en las horas socialmente destinadas al descanso y por presentar somnolencia durante los periodos de inactividad. Por lo general estos trastornos se relacionan con el cambio de turno laboral, que dificulta la sincronización del reloj biológico con las demandas de trabajo. Se incluyen en este grupo el "Jet-Lag", trastorno predominante en la tripulación y los pasajeros de vuelos transmeridianos de cuatro o cinco husos horarios. El síndrome de fase adelantada del dormir es muy común entre los adultos seniles y es una de las primeras razones de queja del despenar

temprano en la madrugada, aunque concilian el sueño muy temprano por la noche. El síndrome de fase retardada del dormir se presenta en sujetos que no concilian el sueño sino hasta muy altas horas de la noche, pero despiertan hasta casi el mediodía. Para su tratamiento el sujeto debe exponerse a luz brillante con la finalidad de readaptar su ciclo circadiano y evitar las siestas durante el día. Farmacológicamente se recomienda el uso de triazolam, 0.25 a 0.5 mg/día al acostarse.

Parasomnias

Se refiere a trastornos del comportamiento asociados a despertares cortos o parciales pero sin marcada disrupción del sueño. Son fenómenos en los que la conducta normal de la vigilia ocurre durante el dormir (hablar, comer, orinar), o bien fenómenos patológicos que se agravan durante el sueño (epilepsia, pesadillas, terrores nocturnos) sin inducir insomnio o somnolencia excesiva. Estudios recientes realizados en la población general así como entre personas invidentes y seniles demostraron que las parasomnias son el trastorno del sueño más común, y de ellas las más frecuentes son el sonambulismo, la somnolencia y el bruxismo, con incidencias alrededor de 50%. Asimismo, los terrores nocturnos tienen antecedentes de sonambulismo. Suelen aparecer en etapas profundas del sueño NMOR y reflejan inmadurez de los mecanismos del despertar. Casi nunca requieren tratamiento, excepto cuando hay alto riesgo de lesiones o interferencia con el sueño de terceros, en cuyo caso se puede recurrir a las benzodiazepinas del tipo clonazepam (0.5 a 20 mg tres veces al día). En ocasiones se requiere psicoterapia.

Trastornos del dormir medicopsiquiátricos

Hay entidades médicas que pueden interferir con el sueño, como dolor articular por artritis, asma, enfermedades cardíacas, fibrosis quística, menopausia, hipertiroidismo, reflujo gastroesofágico, insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática, así como enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y la depresión. La clave para el tratamiento de estos problemas es resolver el problema primario y de esta manera mejorará la calidad y duración del sueño. Incluso algunos medicamentos utilizados para el padecimiento subyacente pueden ser la causa de los trastornos del sueño, de tal forma que el ajuste de la medicación tal vez pueda mejorar la dificultad para conciliar el sueño. Entre los medicamentos que causan trastornos se hallan analgésicos y antidepresivos, incluyendo amitriptilina, imipramina, Sinequan, trazodona e inhibidores de la MAO, cimetidina, furosemida, metildopa y propranolol.

Hay diversas técnicas para el estudio del sueño; la más completa y novedosa es el estudio polisomnográfico, que incluye mediciones electroencefalográficas, electroculográficas y electromiográficas, así como evaluación del esfuerzo respiratorio, del flujo aéreo y de la saturación de oxígeno. También se puede realizar la prueba de latencias múltiples del sueño, que incluye mediciones repetidas de la latencia del sueño (tiempo de inicio del sueño) bajo condiciones estándar durante el sueño nocturno y cuyo objetivo es medir la tendencia a quedarse dormido.

Una de las medidas terapéuticas recomendadas en todos los grupos de trastornos es la higiene del dormir, que consiste en establecer buenos hábitos de sueño, lo que mejorará la calidad y cantidad del sueño. Por ello debe alentarse al paciente a que establezca un horario de sueño y realice ejercicio regularmente. Es necesario dedicar mayor tiempo en actividades al aire libre e incrementar la exposición a la luz. Limitar las siestas a no más de 30 minutos al día y evitar alcohol, tabaco y café. Evitar la ingestión de líquidos antes de ir a la cama para disminuir el número de veces de ir al baño. Advertir a los pacientes que no permanezcan despiertos mucho tiempo en la cama, e inclusive que se levanten cuando despierten muy de madrugada. Por último, se recomienda utilizar técnicas de relajación.

La técnica polisomnográfica es el estudio más completo y novedoso del sueño e incluye la medición electroencefalográfica y la electromiográfica

LECTURAS RECOMENDADAS

- Baker T. Introducción al estudio del sueño y sus trastornos. Clin Méd Norteam 1985;6:1175.
Fernandez G. El sueño y sus trastornos. Gac Méd Méx 1991;123(3):289.

- Jiménez O. El Insomnio a través del tiempo. *Psiquis* 1992; 1-3:3.
- Luckie LA, Saita O, Ramlro M, Moran P. Trastornos del sueño en una población abierta. *Médico Interamericano ACP*, 1996; 15(2): 111.
- Orr W. Utilización de la polisomnografía en la evaluación de los trastornos del sueño. Trastornos de la apnea durante el sueño. *Clin Méd Norteam* 1985;6:1207.
- Salim P, Roehrs T, Merlotti L, Zorick F, Roth T. Long term study of sleep of insomnia patients with sleep state hyperception and others insomnia patients. *Am J Psych* 1992; 149(7):904.

183 ■ Trastornos psicósomáticos

*Adrián E. Sánchez Solís
Ricardo Juárez Ocaña*

DEFINICIÓN

Los trastornos psicósomáticos se dividen en somatomorfos (que se manifiestan inconscientemente en forma de malestar orgánico) y artificiales (los que son fabricados de manera consciente)

En numerosas ocasiones, durante la asistencia médica los pacientes que presentan síntomas somáticos se abordan de manera inadecuada por falta de reconocimiento de las manifestaciones psiquiátricas, lo que da lugar a enfoques diagnósticos erróneos y por tanto a tratamiento inapropiado. Esto se debe a que estos pacientes por lo común buscan atención en el servicio de urgencias, y por lo tanto el personal médico que ahí labora está más dirigido a la atención de acciones de alta prioridad médica, más que a explorar a pacientes con síntomas psiquiátricos. Por ello, reconocer este grupo de trastornos que tienen síntomas heterogéneos implicará no prolongar innecesariamente el malestar del paciente. Los síntomas somáticos de causa no orgánica, también denominados trastornos somatomorfos, se dividen en dos categorías principales: a) los que se manifiestan inconscientemente en forma de malestar orgánico (trastornos somatomorfos), y b) los que son fabricados de manera consciente (trastornos artificiales).

TRASTORNOS SOMATOMORFOS

Se estima que 60% de los pacientes que acuden a cualquier nivel de atención médica tienen síntomas somáticos originados por tensión psicosocial, síntomas que no es posible explicar por la presencia de una enfermedad orgánica o por abuso de drogas. Todos los trastornos somatomorfos tienen como punto distintivo la somatización, es decir, la expresión de síntomas psicológicos que se expresan mediante el lenguaje corporal de los síntomas físicos, y que constituye una respuesta humana universal; estos síntomas no están bajo control voluntario, situación que los caracteriza y los hace diferentes de síntomas fingidos o artificiales (cuadro 183-1).

Hipocondriasis

En la antigüedad se pensaba que las regiones laterosuperiores del abdomen, bajo los cartílagos costales (zona hipocondriaca) eran el origen anatómico del trastorno. Los

Cuadro 183-1. Trastornos somatomorfos

Hipocondriasis	Trastorno de somatización
Trastorno por dolor	Trastorno dímórfico corporal
Trastorno de conversión	Trastorno somatomorfo indiferenciado

síntomas esenciales de la hipocondría son la preocupación, el miedo y la creencia de tener una enfermedad grave a partir de la interpretación personal de sensaciones o signos que no demuestran una enfermedad orgánica, pero que llevan al paciente a la búsqueda insistente y no satisfactoria de atención médica. La preocupación se enfoca a la magnificación de funciones corporales, como sudación, movimientos intestinales, latidos cardíacos, síntomas generales, tos y dolor, entre otros, lo que a pesar de la actitud tranquilizante del médico se vuelve crónica y difícil de tratar.

El enfermo con hipocondriasis cree tener una enfermedad grave a partir de la interpretación personal de signos y síntomas que no es posible demostrar con evidencias, como en cualquier padecimiento orgánico

Manifestaciones clínicas

La mayor incidencia es entre los 30 y los 50 años de edad y la proporción por sexos es similar. Estos pacientes con frecuencia se sienten ofendidos ante las afirmaciones de que sus quejas son infundadas. Tienen afinidad por la lectura médica y utilizan los términos propios para explicar sus síntomas; asimismo, hay antecedentes de consultas con diversos médicos, con deterioro de la relación médico-paciente y frustración por ambas partes, incluso hasta con la familia del enfermo, ya que en éste se centra toda su atención.

El curso es crónico con exacerbaciones y remisiones, y puede haber recuperación total. A menudo se observa coexistencia con depresión. Son individuos que discuten, confrontan sus síntomas, incluso con personal médico, y tal vez no tengan antecedentes familiares de patología neuropsiquiátrica. A diferencia de los trastornos fingidos, los hipocondríacos no manifiestan de manera voluntaria su enfermedad. La preocupación puede ser de gran magnitud hasta llegar al deterioro de la convivencia social y profesional (cuadro 183-2).

Tratamiento

Una característica esencial del paciente hipocondríaco es que no mejora con actitudes tranquilizadoras y resultados de pruebas paraclínicas negativas. No acepta la falta de diagnóstico de precisión, ya que desea la atención y medidas orientadas a la enfermedad que él cree padecer. Las actitudes recurrentes pueden tener un límite si el médico, de acuerdo con su ética profesional, admite la legítima demanda del paciente y le garantiza un seguimiento posterior. Por lo tanto, el objetivo inicial es el control de la enfermedad. Se debe considerar que la mayoría de los pacientes se presentan a la consulta médica con una gran lista de medicamentos, por lo que si se evalúa administrar otro tipo de fármaco, éste no deberá causar dependencia.

Estos pacientes se sienten amenazados ante la posibilidad de evaluación psiquiátrica debido a la dificultad de confrontar sus emociones, y se sentirán ofendidos ante la sugerencia de que sus síntomas no tienen fundamento. El médico debe proporcionar atención constante de apoyo; sin embargo, esto puede ser una labor difícil, por lo cual podrá buscar asesoría psiquiátrica para confirmar el diagnóstico y analizar el plan de tratamiento, si los síntomas coexisten con depresión, esto podrá cambiar repentinamente el curso y se tendrá que evaluar la terapéutica antidepressiva.

Los pacientes con hipocondría se sienten amenazados ante la posibilidad de evaluación psiquiátrica y ante la necesidad de utilizar fármacos deberán usarse los que no ocasionen dependencia

Cuadro 183-2. Criterios diagnósticos para la hipocondriasis según el DSM IV

1. Preocupación, convicción y miedo de padecer una enfermedad grave a partir de la interpretación de los síntomas somáticos.
2. La preocupación persiste a pesar de las exploraciones y explicaciones médicas apropiadas.
3. La preocupación provoca malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
4. La preocupación y el miedo son de tipo delirante, y no se limitan a preocupaciones sobre el aspecto físico.
5. La duración del trastorno es al menos de seis meses.

Diagnóstico diferencial

Ante la hipocondría debe descartarse la existencia de brotes psicóticos, esquizofrenia, depresión y enfermedad orgánica cerebral

Se establece descartando enfermedad orgánica, e incluso la presencia de ésta no descarta la posibilidad de que coexista con hipocondrias. Otras entidades que se deben considerar son los brotes psicóticos agudos, como la esquizofrenia, la depresión, otros trastornos somatomorfos y la enfermedad orgánica cerebral.

Trastorno por dolor

Este trastorno somatomorfo se caracteriza por la presencia de dolor, lo cual constituye el síntoma cardinal que puede ser de expresión tan grave como para requerir atención médica de prioridad. A diferencia de los trastornos artificiales, el dolor no es simulado ni producido intencionalmente y ocasiona deterioro social, laboral y personal; este síntoma es el eje principal de la vida del individuo y lo expresa en forma inconsciente. Puede haber dependencia o abuso de benzodiazepinas, opiáceos y otro tipo de drogas utilizadas en el control del dolor. Es frecuente la asociación de dolor a trastornos depresivos relacionados con enfermedades cronicodegenerativas, principalmente las neoplásicas, lo que da lugar a mayor tendencia al suicidio. Puede haber antecedentes de traumas precipitantes.

Este trastorno puede ocurrir a cualquier edad, con predominio entre los 30 y los 50 años; es más frecuente en las mujeres y los síntomas pueden producir una ganancia secundaria para el paciente (p. ej., atención y simpatía); a diferencia de los que fingen, estos individuos no presentan control voluntario de los síntomas; contrario a la hipocondría, el paciente con dolor psicogénico está más preocupado por la intensidad que por las implicaciones diagnósticas de los síntomas. En pacientes con trastornos de somatización y conversión, el dolor es la característica menos dominante (cuadro 183-3).

El paciente característicamente rechaza la implicación de factores psicológicos en el dolor, y pone resistencia para consultar al psiquiatra. Aquellos con síntomas crónicos perciben la actitud del médico como una negación a su papel de enfermo; por lo tanto, es importante adoptar una actitud de empatía por el malestar físico que experimenta el enfermo, lo que permite siempre al paciente tribuna libre para la expresión de sus síntomas con objeto de no forzar la conversación. Siempre debe haber una moderación diagnóstica, y las investigaciones de laboratorio y de imagen deben realizarse sobre la base de signos objetivos de enfermedad. En ocasiones, una actitud médica prudente consiste en compartir la incertidumbre que se tiene sobre la etiología de la enfermedad. En caso de tomar la decisión de tratamiento analgésico, deberá fundamentarse en fármacos que no desencadenen toxicidad ni dependencia, explicando al paciente que el propósito del tratamiento es hacer tolerables los síntomas (no curarlos completamente).

Trastorno de conversión

En los trastornos de conversión, los síntomas de la alteración no se producen de manera intencional y están motivados por necesidades de dependencia inconsciente, lo que proporciona una vía de escape a un estímulo emocional externo

También denominado histeria conversiva, es la presencia súbita de un síntoma aislado (típicamente aparece como trastorno neurológico no doloroso) que no tiene explicación fisiopatológica. Esta expresión somática parece ser la consecuencia de un conflicto psicológico.

Cuadro 183-3. Criterios diagnósticos de los trastornos por dolor

1. El dolor es el síntoma principal del cuadro clínico
2. El dolor provoca desempleo, discapacidad y problemas familiares
3. Presencia de factores psicológicos que desempeñan una importante función en el inicio, gravedad, exacerbación o persistencia del dolor
4. El síntoma no es simulado ni producido intencionalmente
5. El dolor no tiene explicación por la presencia de trastornos en el estado de ánimo, de ansiedad y psicóticos, ni reúne criterios de dispareunia

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de alteración no se producen de manera intencional y están motivados por necesidades de dependencia inconsciente, lo que proporciona una vía de escape a un estímulo emocional externo. Los síntomas de conversión clásicos sugieren alteraciones neurológicas como afonía, parálisis, convulsiones, incoordinación motora, ceguera, anosmia, parestesias, anestesia y otras como la pseudociesis. Los trastornos conversivos casi nunca se presentan con manifestaciones endocrinas o vegetativas. Los síntomas tienen presentación súbita, recurrente de acuerdo con estímulos externos; son comunes los rasgos de personalidad histriónica, demandante de atención, aprobación y admiración. El resultado de este trastorno sobre el paciente puede ser importante, ya que a menudo impide la realización de sus actividades cotidianas. Por ejemplo, la pérdida prolongada de una función puede ocasionar complicaciones graves, como contracturas o atrofia. Los síntomas descritos por el paciente pueden estar englobados por actitudes de indiferencia, aun cuando se le explique que el cuadro de presentación tiene graves implicaciones pronósticas; a este patrón de comportamiento se le denomina "*la belle indifference*". El pronóstico de los trastornos de conversión en general es bueno, sobre todo si hay ausencia de síndromes psiquiátricos o enfermedades orgánicas intercurrentes.

Trastornos de somatización

En principio denominado síndrome de Briquet o histeria, es una enfermedad compleja que se caracteriza por síntomas en múltiples sistemas del organismo; por lo regular tiene su origen en el umbral del cuarto decenio de vida y la relación médico-paciente es extremadamente difícil, lo cual hace posibles las complicaciones yatrogénicas. Los síntomas son de carácter crónico recurrente y voluntariamente fingidos.

Los trastornos de somatización son más frecuentes en las mujeres, las cuales tienden a describir sus síntomas de manera detallada, exagerada y dramática

Características del paciente

Tienen prevalencia aproximada de 25% en la población general, son raros en varones y hay tendencia familiar. El paciente habitual es una mujer en el cuarto decenio de vida, con antecedentes crónicos de manifestaciones variadas como cefalea, náuseas, dolor abdominal, dispareunia y dismenorrea. Es más frecuente en medios socioeconómicos bajos, en dependientes de drogas y en alcohólicos. Estos pacientes describen sus síntomas de manera detallada, exagerada y dramática, admiten estar enfermos de toda la vida, tienen capacidad de desarrollo limitada, y son muy dependientes y manipuladores. Ante esta relación presentan actitudes amenazantes y tendencias suicidas.

El diagnóstico se establece por la presencia de síntomas físicos sin fundamento médico, los cuales inician alrededor del cuarto decenio de vida con tendencia a la cronicidad. Los antecedentes de atención médica se deben a la presencia de síntomas dramáticos y complejos muy variados, que incluyen síntomas pseudoneurológicos o de conversión (parálisis, ceguera), gastrointestinales (diarrea, distensión, náuseas, intolerancia alimentaria, dolor abdominal), musculoesqueléticos (lumbalgia, artralgia), cardiopulmonares (dolor torácico, palpitaciones, disnea) y sexuales (indiferencia sexual, dispareunia, impotencia); en mujeres ocurren además ciclos menstruales dolorosos e irregulares, y excesiva pérdida menstrual.

Diagnóstico diferencial

Es importante destacar procedimientos orgánicos que en su evolución clínica se intercalan con la sintomatología somática, como hipertiroidismo, colon irritable, lupus eritematoso generalizado, esclerosis múltiple, porfirias, así como trastornos de conversión, ficticios y de angustia.

Trastorno dismórfico corporal

Anteriormente conocido como dismorfofobia, su característica esencial es la preocupación por algún defecto físico, el cual no existe, y si fuera real, la preocupación sería

El trastorno dismórfico corporal es más frecuente de lo que se pensaba y puede asociarse a trastorno depresivo mayor, trastorno delirante, fobia social y trastorno obsesivo-compulsivo

exagerada ocasionando al individuo deterioro social, laboral, etc. Los síntomas se refieren a defectos imaginarios o reales de poca importancia, como arrugas, cicatrices, acné, palidez, manchas vasculares, forma y tamaño de cualquier parte del cuerpo. Debido al malestar que le ocasionan las preocupaciones, el individuo con este tipo de trastornos tiende a evitar describir con detalle sus supuestos defectos; le resulta difícil controlar y dominar sus preocupaciones y prácticamente no hace nada por superarlas, creyendo que las demás personas están muy atentas sobre los defectos que creen tener. Buscan atención medicoquirúrgica y la reciben a fin de corregir sus "defectos". Estos tratamientos pueden empeorar el trastorno, ocasionando la aparición de nuevas preocupaciones que a su vez llevan a nuevos procedimientos terapéuticos sin éxito.

El trastorno dismórfico corporal es más frecuente de lo que se pensaba y puede asociarse al trastorno depresivo mayor, al trastorno delirante, a la fobia social y al trastorno obsesivo-compulsivo. El curso de este trastorno es variable y puede pasar inadvertido debido a que el sujeto no quiere revelar sus síntomas, los cuales se pueden presentar en forma gradual o súbita con poco tiempo libre de síntomas. La parte corporal en que se centra la preocupación puede ser siempre la misma o cambiar con el tiempo.

Trastorno somatomorfo indiferenciado

Se trata de una categoría que presenta datos clínicos compatibles con los trastornos somatomorfos que no cumplen los criterios para los trastornos de somatización. La característica fundamental del trastorno somatomorfo indiferenciado es la presencia de varios síntomas que persisten más de seis meses; los más comunes son astenia, adinamia, anorexia y varios trastornos gastrointestinales o genitourinarios; no son producidos intencionalmente ni simulados, a diferencia de lo que ocurre en los trastornos artificiales. Este trastorno se denominaba antes neurastenia. El examen físico es prácticamente normal a diferencia de lo referido por el paciente. El diagnóstico de este trastorno no debe realizarse cuando los síntomas se explican mejor por la presencia de otra alteración mental (p. ej., trastorno somatomorfo).

MANEJO GENERAL DE LOS TRASTORNOS SOMATOMORFOS

El tratamiento de estos trastornos debe incluir medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas

El apoyo médico inicial deberá incluir una actitud tranquilizadora, legitimación y autenticidad de los síntomas, moderación diagnóstica, medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas, organización de consultas médicas subsecuentes y valoración psiquiátrica (cuadro 183-4).

Actitud tranquilizadora

El manejo de los trastornos somatomorfos incluye una actitud tranquilizante del médico que aporte comodidad y apoyo al enfermo sin la eliminación o negación inicial de los síntomas. Una historia clínica cuidadosa siempre será de gran valor

Los pacientes que se presentan con síntomas somáticos con clara tensión psicosocial, sin fundamento médico de enfermedades orgánicas o psiquiátricas, pueden tranquilizarse después de explicarles sus síntomas; sin embargo, aquellos con somatización crónica pueden tomar una actitud de negación a cualquier tipo de ayuda y no quieren recuperarse, por lo que al asumir el papel de enfermos se les da la idea de mayor aceptación, ya que van a recibir más atenciones y cuidados; por lo tanto, el médico debe aportar comodidad, apoyo y no la eliminación inicial de los síntomas.

Cuadro 183-4. Manejo general de los trastornos somatomorfos

1. Actitud tranquilizadora
2. Legitimación y autenticidad de los síntomas
3. Moderación diagnóstica
4. Medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas
5. Organización de consultas subsecuentes
6. Valoración psiquiátrica

Legitimación y autenticidad de los síntomas

La mayoría de los pacientes dudan de la autenticidad de la atención médica cuando se les trata de explicar que sus manifestaciones son psicológicas, porque creen asumir el papel de "mentirosos"; por ello el médico no debe entrar en controversia en cuanto a la autenticidad de los síntomas, nunca forzando la conversación y siempre con una actitud de empatía.

Moderación diagnóstica

En la atención médica es prioritario llegar a un diagnóstico, y en consecuencia a un tratamiento adecuado, situación que puede ser difícil en este tipo de pacientes; por lo tanto, y con fundamento médico, siempre es importante incluir el diagnóstico diferencial de los trastornos somatomorfos a procedimientos terapéuticos y patogénicos. El instrumento más valioso para el abordaje en los trastornos somatomorfos es la entrevista, resistiendo siempre la actitud insistente de los pacientes en su papel de enfermos. El estudio debe considerar la exploración física adecuada y dirigida a los síntomas referidos por el paciente. Si fueran necesarios los estudios de laboratorio y de gabinete adicionales, serán indicados sobre la base objetiva de enfermedad orgánica, siempre con moderación diagnóstica.

Cuando se emite un diagnóstico se debe explicar al paciente el significado de cada uno de sus síntomas, incorporando respuestas somáticas a su sintomatología; así el paciente tendrá mayor tolerancia a la aceptación e integración social, y si es posible nunca se emitirán diagnósticos puramente psiquiátricos.

Medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas

El tratamiento se debe complementar con medidas de distracción, como el ejercicio y la incorporación a actividades sociales. Se debe evitar el uso de medicamentos que causen dependencia y reacciones secundarias para evitar iatrogenia y el reforzamiento de los síntomas somáticos. Cuando se utilice algún fármaco con fines de atención sintomática se debe explicar al paciente que servirá para hacer más "tolerables" los síntomas.

La terapéutica debe incluir medidas de distracción, ejercicio y actividades sociales. En caso de requerirse fármacos deberán evitarse los que producen dependencia

Organización de consultas médicas subsecuentes

Las evaluaciones médicas del paciente somático deben hacerse en función del tiempo y no de las necesidades referidas por el paciente; esto rompe con la idea del sujeto de que a mayor contacto con el médico más son los síntomas que le tiene que explicar. Es importante explicarle que no han aparecido nuevos síntomas y que no están justificados los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Hay que evitar las visitas no coordinadas con otros médicos.

Valoración psiquiátrica

Se ha de realizar cuando el diagnóstico de trastornos somatomorfos no resulte fácil y si se sospecha enfermedad psiquiátrica agregada. Debe considerarse que los pacientes somatizadores suelen sentirse ofendidos si consideran que la evaluación es psiquiátrica; por eso es importante que el médico realice el envío, que efectúe seguimiento del caso para que el paciente acepte el apoyo de salud mental y no interprete la remisión a otros médicos como abandono (cuadro 183-4).

TRASTORNOS ARTIFICIALES

Estos trastornos por signos y síntomas físicos o psicológicos son producidos en forma intencional y los pacientes no muestran capacidad para abandonar esta actitud, incluso co-

Los trastornos artificiales por signos y síntomas físicos o psicológicos son producidos en forma intencional y los pacientes no muestran capacidad para abandonar esta actitud, incluso conociendo sus posibles riesgos, por lo que tienen la necesidad psicológica de asumir el papel de enfermos y expresar su sintomatología con el fin de no afrontar responsabilidades

nociendo sus posibles riesgos, por lo que tienen la necesidad psicológica de asumir el papel de enfermos y expresar su sintomatología para no afrontar responsabilidad alguna.

Trastorno artificial con síntomas físicos

La elaboración intencional de síntomas sin signos, el deseo de atención, la gratificación de lo relacionado con el cuidado médico, el convencimiento de que son portadores de una enfermedad que aún no han descubierto y la autoprotección de daño físico son características de este trastorno, a diferencia del síndrome de Munchausen, que es convincente y poco espectacular. En este caso el paciente produce síntomas artificiales para convencer al personal médico de que continúe las investigaciones de la enfermedad en cuestión. El gran número de hospitalizaciones puede tener como punto final complicaciones yatrogénicas, de las cuales sobresalen el síndrome del dolor posoperatorio y las farmacodependencias.

Síndrome de Munchausen

Representa aproximadamente 10% de los pacientes con trastornos artificiales y se conoce también como síndrome del "vagabundo hospitalario". El paciente está continuamente en busca de tratamiento hospitalario y rechaza con firmeza la posibilidad del alta. Este padecimiento es una forma intratable de trastorno artificial con síntomas físicos.

Trastornos artificiales con síntomas psicológicos

Se caracterizan por la presentación de síntomas psicológicos de carácter intencional, los cuales pueden sugerir trastorno mental. Los pacientes tienen la necesidad de asumir su papel de enfermos, ya que no tienen otra fuente de recompensa. Muestran tendencia a ingerir estimulantes para inducir inquietud, y alucinógenos para alterar el nivel de conciencia. Magnifican sus síntomas cuando se sienten observados. Son más frecuentes en varones.

En términos generales, los pacientes con este tipo de trastornos artificiales suelen mentir incontroladamente, y son demandantes y manipuladores; se les debe ofrecer psicoterapia aunque no la acepten, y una vez que son descubiertos dejan de acudir al hospital. El paciente puede ser capaz de cambiar su actitud sólo si se le ofrece una opción que le permita suspender los síntomas sin sentirse humillado.

Comportamiento fingido

La esencia de este comportamiento consiste en simular una enfermedad con la producción intencionada de síntomas y signos físicos o psicológicos para evitar responsabilidades. La diferencia con los otros trastornos artificiales está constituida por la relación inequívoca de estímulos externos. Estos pacientes no aceptan la propuesta de realizar pruebas costosas ni la posibilidad de cirugía. Tienden a la confrontación y se vuelven amenazantes. Se deberá sospechar comportamiento fingido cuando no haya relación entre la magnitud de los síntomas y los hallazgos físicos, y por la nula cooperación con el examen físico y el tratamiento prescrito, lo mismo que cuando se sospeche que con el comportamiento fingido el paciente pudiera obtener ganancia laboral legal o de cualquier índole. Se hablará con el paciente de manera abierta para que entienda que sus síntomas no corresponden a una enfermedad grave.

LECTURAS RECOMENDADAS

Barsky AJ, Klerman GL. Overview; hypochondriasis, bodily complaints, and somatic styles. *Am J Psychiatry* 1983;140:273.

En términos generales, los pacientes con trastornos artificiales con síntomas psicológicos suelen mentir incontroladamente, y son demandantes y manipuladores; debe ofrecerse psicoterapia aunque no la acepten, y una vez que son descubiertos dejan de acudir al hospital

- Gordon GH. Treating somatizing patients. *West J Med* 1987; 147:88.
- Guze SB. The validity and significance of the clinical diagnosis of hysteria (Briquet's syndrome). *Am J Psychiatry* 1975; 132:138.
- Morrison J. Histrionic personality disorder in women with somatization disorder. *Psychosomatics* 1989;30:433.
- Murphy GE. The clinical management of hysteria. *JAMA* 1982;247:225.
- Reich P, Gottfried LA. Factitious disorders in teaching hospital. *Ann Intern Med* 1983;99:240.
- Saxe T, Chinman GN, Berkowitz R. Somatization in patients with dissociative disorders. *Am J Psychiatry* 1994;151(9):1329.

184 ■ Trastornos psicosexuales

Rogelio Zacarías Castillo

INTRODUCCIÓN

La sexualidad es un componente importante del bienestar físico, intelectual, psicológico y social del ser humano. El médico internista tiene la oportunidad de valorar los trastornos psicosexuales en sus pacientes al realizar la historia clínica. La historia sexual tomada en el momento apropiado y durante la consulta indica al paciente que la sexualidad es tan importante como cualquier otra función física o psicológica.

Como la mayoría de los pacientes no manifiesta quejas sexuales de manera espontánea, en cierta forma descansa sobre el médico la responsabilidad de descubrir e identificar estos problemas como indicios tempranos de trastornos físicos y mentales, así como de complicaciones médicas por alteraciones sistémicas.

El médico internista debe reconocer la función de la sexualidad en el estado de salud y enfermedad.

Los trastornos psicosexuales tienen gran prevalencia en la población general, pero a menudo no son referidos por los pacientes y por lo tanto corresponde al médico efectuar su rastreo e identificación

DIFERENCIACIÓN PSICOSEXUAL

La diferenciación psicosexual humana puede clasificarse en cuatro grandes categorías, que se definen a continuación.

Se conocen ahora cambios anatómicos, estructurales y funcionales en el cerebro humano que establecen diferencias en el desarrollo neural entre el varón y la mujer

Identidad sexual

Es la que define la identificación propia de varón o de mujer.

Papel sexual

Se refiere a los aspectos de la conducta que difieren uno de otro en nuestra cultura y en nuestro tiempo.

Orientación sexual

Se refiere a la elección del compañero sexual; puede ser heterosexual, homosexual o bisexual.

Diferencias cognoscitivas

Se refiere a las habilidades cognoscitivas sexuales.

Esta clasificación servirá para establecer en forma ordenada las diferentes anomalías o variedades de conductas que aparecen como anormalidades en las categorías de

enfermedades psiquiátricas reconocidas internacionalmente en la versión actual del DSM-IV.

Los trastornos psicosexuales se dividen en cuatro grupos: disfunciones sexuales, parafilias, trastornos de identidad sexual y trastornos sexuales no especificados.

DEFUNCIONES SEXUALES

las disfunciones sexuales ocupan el primer lugar en frecuencia de los trastornos sexuales y se pueden presentar en una o más fases del ciclo de la respuesta sexual humana

Las disfunciones sexuales se caracterizan por alteración de los procesos propios del ciclo de la respuesta sexual o por dolor asociado a la realización del acto sexual. Como ya se sabe, el ciclo completo de la respuesta sexual humana puede dividirse en las siguientes fases: deseo, excitación, orgasmo y resolución, y los trastornos de la respuesta sexual pueden aparecer en una o más de estas fases.

En estudios de medicina general, la prevalencia de estos trastornos puede ser tan alta como 53% entre las parejas, aunque éstas puedan ser calificadas como saludables, estables y felices. Por lo tanto, las disfunciones sexuales ocupan el primer lugar en frecuencia de todos los trastornos psicosexuales.

Se reconocen seis tipos de disfunciones sexuales, que consisten en trastornos del deseo sexual, trastornos de la excitación sexual, trastornos orgásmicos, trastornos sexuales por dolor, trastorno sexual debido a enfermedad médica y trastorno sexual inducido por sustancias.

Trastornos del deseo sexual

Existen dos variedades: deseo sexual hipoactivo y trastorno por aversión al sexo. En el primer caso hay ausencia o deficiencia de fantasías sexuales y de deseos de actividad sexual; el clínico podrá requerir el examen de ambos miembros de la pareja cuando las diferencias en el deseo sexual obliguen a la petición de atención profesional. En la segunda situación, la característica es la aversión al contacto sexual genital con la pareja.

Trastornos de la excitación sexual

En la mujer se manifiestan como incapacidad para mantener la respuesta de lubricación hasta la terminación de la actividad sexual, y en el varón como la incapacidad para mantener una erección apropiada hasta el final de la actividad sexual.

Trastornos orgásmicos

En el hombre y en la mujer consisten en la ausencia o retraso persistente del orgasmo luego de una fase de excitación sexual normal. En este apartado se incluye también la eyaculación precoz masculina.

Trastornos sexuales por dolor

Están constituidos por dispareunia y vaginismo. Estos casos deben diferenciarse del trastorno sexual debido a una enfermedad médica que pueda condicionar coito con dolor.

Trastorno sexual debido a enfermedad médica

Este trastorno debe diagnosticarse sólo si se puede explicar de manera completa por los efectos directos de una enfermedad.

Trastorno sexual inducido por sustancias

Sólo ocurre en asociación con consumo de medicamentos o drogas. Debe haber pruebas de la intoxicación a partir de la historia clínica y los datos de laboratorio. Cocaína.

Actualmente se dispone de tratamiento farmacológico efectivo para algunos trastornos sexuales, como la disfunción eréctil y algunos casos de eyaculación prematura

En la mujer con dispareunia deben descartarse trastornos anatómicos pélvicos, endometriosis e infecciones

alcohol, opiáceos, sedantes hipnóticos, antihipertensivos, antidepresivos y esteroides anabólicos pueden provocar disfunciones sexuales.

El DSM-IV aclara que para cada tipo de disfunción sexual debe especificarse si el trastorno es: *a)* de toda la vida o adquirido; *b)* general o situacional; *c)* debido a factores psicológicos o combinados.

Es muy importante investigar cualquier tratamiento que esté recibiendo un paciente con trastornos sexuales, ya que algunos medicamentos de uso común pueden ser los que originen el trastorno

PARAFILIAS

La característica esencial de la parafilia es la presencia de repetidas e intensas fantasías sexuales de tipo excitatorio con impulsos dirigidos a objetos no humanos, hacia niños, a autoprovocarse daño físico o provocarlo a la pareja sexual, con su consentimiento o sin éste; finalmente, para establecer el diagnóstico, esta conducta debe tener por lo menos un periodo de seis meses.

Aunque las parafilias rara vez se diagnostican en centros de asistencia primaria, el gran mercado comercial de la pornografía y todo lo relacionado con ella sugiere que la prevalencia de este trastorno puede ser elevada.

Se reconocen ocho tipos de parafilia: exhibicionismo, fetichismo, frotteurismo, pedofilia, masoquismo sexual, sadismo sexual, voyeurismo y parafilia no específica.

Algunas variedades de parafilia pueden ocasionar graves trastornos sociales para los individuos afectados

Exhibicionismo

La característica esencial consiste en la exposición de los propios genitales a una persona extraña, y algunas veces el individuo se masturba durante la exposición.

Fetichismo

Consiste en el uso de objetos no animados o fetiches para obtener excitación sexual. El objeto fetiche generalmente es ropa interior femenina o cualquier otra prenda de vestir. El fetichismo transvestista se considera sólo en varones heterosexuales.

Frotteurismo

La característica esencial implica el contacto y el roce con una persona en contra de su voluntad. Por lo general este comportamiento se produce en lugares con mucha gente.

Pedofilia

La característica supone actividades sexuales con niños prepúberes, generalmente de 13 o menos años de edad; el individuo afectado debe tener 16 años o más. Puede haber preferencia hacia un sexo o ser indistinto. La actividad puede dirigirse hacia los hijos propios o de otras familias. Con frecuencia se amenaza a los niños para impedir que hablen.

La creciente actividad pedofílica en ciertas naciones ha llevado a tipificarla como un problema de salud pública. Existen ahora medicamentos en investigación para tratar de atenuar esta actividad sexual compulsiva dañina para un grupo vulnerable, como los niños

Masoquismo sexual

Consiste en el acto real no simulado de ser humillado, atado, golpeado o cualquier otro tipo de sufrimiento físico con la finalidad de obtener goce sexual. Algunas personas con masoquismo sexual pueden llevar a cabo actos masoquistas con poco potencial lesivo, pero en ocasiones se pueden producir lesiones graves o incluso la muerte del individuo.

Sadismo sexual

Implica actos en los que el sufrimiento físico o psicológico de la víctima es sexualmente excitante. Cuando el sadismo sexual se practica con parejas que no consienten, la actividad tiende a repetirse hasta que el individuo es detenido.

Voyeurismo

Este trastorno implica el hecho de observar ocultamente a personas por lo general desconocidas cuando están desnudas o en plena actividad sexual. El acto de mirar se efectúa con el propósito de obtener excitación sexual y por lo general no se busca ningún tipo de relación sexual con la persona observada.

Parafilia no especificada

Múltiples condiciones en las que se busca excitación sexual en condiciones diversas: escatología telefónica (llamadas obscenas), necrofilia (cadáveres), zoofilia (animales), coprofilia (heces fecales) y urofilia (orina).

TRASTORNOS DE LA IDENTIDAD SEXUAL

Homosexualidad o bisexualidad no están tipificados como enfermedades en las versiones recientes del DSM-IV; sin embargo, la inadecuación de un individuo con su propio sexo le puede ocasionar trastornos depresivos y alteraciones psiquiátricas comórbidas

Estos trastornos se caracterizan por identificación intensa y persistente con el otro sexo, acompañada de malestar persistente por el propio sexo.

Estrictamente no se considera la homosexualidad como una enfermedad; sin embargo, el trastorno de la identidad sexual ocasiona al individuo un estado de desequilibrio psíquico y de interacción social que pueden manifestarse como un verdadero trastorno de salud del paciente.

Se consideran cuatro características diagnósticas para la identificación de estos trastornos (A, B, C y D).

Criterio A. Debe haber pruebas de que el individuo se identifica de modo intenso y persistente con el otro sexo, lo cual constituye el deseo de ser o la insistencia de que se es del otro sexo.

Criterio B. También debe haber pruebas de malestar persistente por el sexo asignado o un sentido de inadecuación en el papel de su sexo.

Criterio C. El diagnóstico no debe establecerse en individuos con estados intersexuales (p. ej., hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de insensibilidad a andrógenos).

Criterio D. Debe haber pruebas de malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas de la actividad del individuo.

El malestar y la discapacidad de los individuos con trastorno de la identidad sexual se manifiestan de diferente manera a lo largo de la vida. La preocupación por transvestirse interfiere a menudo con las actividades cotidianas del individuo y puede verse afectado también el rendimiento en la escuela o en el trabajo.

Algunos varones con este trastorno llegan a autotratarse con hormonas y muy rara vez buscan o solicitan un cambio quirúrgico de sexo. No hay estudios de laboratorio específicos. El cariotipo y los niveles hormonales de esteroides sexuales están dentro de lo normal.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Black DW, Kehrberg LL, Flumerfelt DL, Schlosser SS. Characteristics of 36 subjects reporting compulsive sexual behavior. *Am J Psychiatry* 1997;154:243-249.
- Bradley SJ, Zucker KJ. Gender identity disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 1997;36:872-880.
- DSM-IV. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. México: Ciencia y Cultura Latinoamericana, 1996;505-551.
- Goldstein I, Lúe TF, Padma-Nathan H. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;338:1397-1404.
- Kim SC, Seo KK. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *J Urology* 1998;159:425-427.
- Rosler A, Witztum E. Treatment of men with paraphilia with a long-acting analogue of gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1998;338:416-422.
- Rubinow DR, Schmidt PJ. Androgens, brain and behavior. *Am J Psychiatry* 1996;153:974-984.
- Tamminga CA. Brain development, XI. Sexual dimorphism. *Am J Psychiatry* 1999;156:352.
- Verma KK, Khaitan BK, Singh OP. The frequency of sexual dysfunctions in patients attending as a sex therapy. *Arch Sex Behav* 1998;3:309-314.

Sección XIII

Problemas que requieren atención urgente

Director de área:

Asiscío J. Villagómez Ortiz



185. DESEQUILIBRIO HIDROELECTROLITICO <i>José Manuel Conde Mercado</i>	192. INTOXICACIÓN POR DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL <i>Ricardo Guzmán Gómez</i>
186. TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBASICO <i>Jorge A. Castañón González</i>	193. INTOXICACIÓN POR PLOMO <i>Félix Rojas Cruz</i> <i>Raquel Méndez Reyes</i>
187. ESTADO DE CHOQUE <i>Asisclo J. Villagómez Ortiz</i> <i>Amelia S. García-Vega</i>	194. OTRAS INTOXICACIONES <i>Félix Rojas Cruz</i> <i>Asisclo J. Villagómez Ortiz</i>
188. ABDOMEN AGUDO <i>Antonio González Chávez</i> <i>Judith Delgado Yépez</i> <i>Graciela E. Alexanderson</i> <i>Rosas</i>	195. POLITRAUMATISMO <i>Raquel Méndez Reyes</i> <i>Ricardo Guzmán Gómez</i>
189. INTOXICACIÓN AGUDA POR ALCOHOL <i>Antonio González Chávez</i> <i>Adela Flores Espinoza</i> <i>Graciela E. Alexanderson</i> <i>Rosas</i>	196. QUEMADURAS <i>Jorge A. Castañón González</i>
190. SÍNDROME DE SUPRESIÓN <i>Raquel Méndez Reyes</i> <i>Hilda Basilio Badillo</i>	197. AHOGAMIENTO <i>Manuel Poblano Morales</i> <i>José Manuel Conde</i> <i>Mercado</i>
191. INTOXICACIONES <i>Félix Rojas Cruz</i> <i>Asisclo J. Villagómez Ortiz</i>	198. NEUMONÍA POR ASPIRACIÓN <i>Félix Rojas Cruz</i> <i>Asisclo J. Villagómez Ortiz</i>

185 ■ Desequilibrio hidroelectrolítico

José Manuel Conde Mercado

DEFINICIÓN

La distribución normal del agua en el organismo adulto promedio (70 kg) corresponde a 60% (42 L) del peso total magro y se conoce con el nombre de agua corporal total. Del porcentaje total de este volumen (100%) se derivan los diferentes compartimientos; esto es, líquido intracelular (55%), que representa el agua contenida en las células del organismo, y líquido extracelular (45% restante), formado por el líquido intersticial (20%) (8.4 L) localizado entre las células. El líquido plasmático (como su nombre lo indica) se ubica en el espacio vascular y forma parte del tejido sanguíneo con un hematócrito normal de 45%; representa 7.5% del agua corporal total (3.2 L) y el volumen restante está constituido por el agua contenida en el hueso, que equivale a 15 % (6.3 L), y el espacio transcelular que se localiza en espacios virtuales, como el pericardio, la pleura, el globo ocular, etc., y corresponde a 2.5% (1.1 litros).

La pérdida aguda de 35 % del volumen sanguíneo es fatal y esto significa que la supervivencia de un ser humano es determinada sólo por un déficit de 4% de los líquidos corporales. Por tanto, la hipovolemia que se genera por la depauperación de líquidos corporales, en especial del espacio extracelular, puede originar perfusión tisular deficiente que pone en peligro la vida. A esta alteración se le denominó en lo pasado deshidratación; sin embargo, este concepto se relaciona con un trastorno físico más que biológico. Ahora se prefiere denominarlo contracción de líquido extracelular, situación que por fortuna puede resolverse mediante la pronta reposición de líquido hasta normalizar los volúmenes corporales y la perfusión tisular.

La distribución del agua en el adulto promedio corresponde a 60% del peso total magro y se conoce con el nombre de agua corporal total

El líquido intracelular corresponde a 55% del volumen total y representa el agua contenida en las células; el extracelular constituye el restante 45% y se encuentra formado por el líquido intersticial, el plasmático y el transcelular

La hipovolemia se genera por la depauperación de líquidos corporales y en especial del espacio extracelular

CAUSAS

La contracción del líquido extracelular puede deberse a cuatro causas principales: *a)* pérdidas digestivas; *b)* pérdidas renales; *c)* pérdidas por piel y pulmones, y *d)* secuestro a un tercer espacio. El tubo digestivo en condiciones normales produce entre 6 y 9 L de secreciones a lo largo de todo el trayecto, pero la absorción hídrica permite sólo una pérdida de 100 a 200 ml de heces formadas. De igual manera, la falta de resorción acuosa o un incremento de la secreción pueden originar contracción de líquido extracelular, que además se acompaña de desequilibrios electrolíticos y acidobásicos secundarios. Las principales pérdidas digestivas en estómago se producen por vómito y succión gástrica; en el intestino por diarrea, fístulas entéricas, ostomías o drenajes quirúrgicos, y también pueden ocurrir por hemorragia digestiva.

En condiciones normales, la excreción renal de agua y de ion sodio (Na^+) se ajusta por varios mecanismos a la ingestión de éstos; de los 130 a 180 L de filtrado glomerular se resorbe hasta 99%, lo que origina sólo 1 a 2 L de orina. En condiciones anormales basta con una mínima reducción (1 a 2%) de la resorción tubular para que se produzca incremento importante de pérdida renal, con el resultado de una contracción grave del líquido extracelular. Las causas más comunes de pérdida renal pueden deberse sólo a

La contracción del líquido extracelular puede deberse a pérdidas digestivas, pérdidas renales, pérdidas por la piel y los pulmones y por secuestro a un tercer espacio

pérdida acuosa, como ocurre en la diabetes insípida central o nefrogénica, o a pérdida de agua y sales, como sucede en la diuresis osmótica, la insuficiencia suprarrenal, las nefropatías perdedoras de sodio y por el uso de diuréticos.

El hombre pierde diariamente entre 700 ml y 1 L de líquido por vía respiratoria y por pérdidas debidas a evaporación de agua a través de la piel, lo cual se denomina pérdida insensible; ésta es regulada por los mecanismos de termorregulación del organismo, así como por la sed, lo que impide alteración del volumen extracelular por estas vías. La pérdida de integridad del mecanismo de barrera de la piel puede causar un trastorno de excreción aumentada de líquidos y contracción de líquido extracelular. Las causas más comunes de pérdida por la piel y los pulmones son sudación excesiva, fiebre, hipertermia, broncorrea y quemaduras extensas.

En condiciones normales, el agua corporal total sólo se encuentra distribuida en dos espacios, pero anormalmente puede generarse secuestro de líquido y electrólitos en un sitio donde no existe equilibrio con el extracelular, a lo que se ha denominado formación de un tercer espacio. Es bien sabido, por ejemplo, que una fractura de la cadera origina acumulación de 1.5 a 2 L de sangre y líquido inflamatorio en el sitio afectado que tardan varios días a semanas en ser resorbidos por el líquido extracelular. La relación más común de la contracción de líquido extracelular con la formación de un tercer espacio es con peritonitis secundaria, obstrucción intestinal, fracturas de los huesos largos o planos, lesiones por aplastamiento de las extremidades, pancreatitis aguda, cirrosis hepática y obstrucciones de las grandes venas.

PATOGENIA

La pérdida de volumen sanguíneo mayor de 15% origina una serie de respuestas fisiológicas compensatorias a la disminución que se produce en el volumen plasmático, en el venoso y en el gasto cardíaco

La pérdida de volumen sanguíneo superior a 15% origina una serie de respuestas fisiológicas compensatorias a la disminución que se produce en el volumen plasmático, en el venoso y en el gasto cardíaco. Esta reacción se ha dividido en tres fases: la fase 1 se caracteriza por el paso de líquido hacia los capilares, que continúa por espacio de 36 a 40 horas formando un volumen aproximado de 1 L; la fase 2 se produce por efecto del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en el cual la resorción de Na resultante que permanece en el líquido extracelular incrementa su volumen de manera compensatoria, y la fase 3, sustentada por la médula ósea, en la cual se repone la masa eritrocítica perdida, poco significativa en cuanto a volumen. Estas respuestas son complementadas en la pérdida grave de volumen sanguíneo por vasoconstricción debida a incremento de la actividad simpática y de la liberación de angiotensina, lo cual produce fuga de líquido plasmático de los lechos vasculares musculocutáneos, espláncnicos y renales hacia la circulación cerebral y coronaria. La consecuencia final de las alteraciones de contracción del líquido extracelular es la pérdida de líquido en el espacio intersticial y no en el vascular; este déficit de líquido intersticial es el objetivo principal de la terapéutica hídrica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son de dos tipos principales: las relacionadas con la causa que las origina, como vómito, diarrea, fiebre, etc., y las secundarias a la depauperación del volumen, las cuales están íntimamente relacionadas con la falta de perfusión tisular

Las manifestaciones clínicas de la contracción de líquido extracelular se dividen en dos tipos: las relacionadas con la causa que la origina, como vómito, diarrea, fiebre, etcétera, y las secundarias a la propia depauperación de volumen. Estas últimas están íntimamente relacionadas con la falta de perfusión tisular y pronto se manifiesta lasitud, fatigabilidad, sed, calambres musculares y mareo de posición. Las pérdidas mayores causan dolor abdominal o torácico por isquemia mesentérica o coronaria, letargia y confusión que pueden progresar a un estado comatoso por falta de riego cerebral; otro dato clínico acompañante e importante es la disminución de los volúmenes urinarios. Estos pueden originar inclusive anuria; es importante mencionar que la evaluación horaria de producción de orina es el dato más fidedigno de la evolución del trastorno.

DIAGNOSTICO

La evaluación de la contracción del líquido extracelular puede realizarse en forma clínica o mediante estudios de laboratorio. En la clínica se pueden encontrar alterado-

nes como cambios en el estado de hidratación de la piel y las mucosas, reducción de la presión arterial y de las presiones venosas de las yugulares. La piel y el tejido celular subcutáneo tienen la propiedad que se denomina turgencia, la cual se pierde ante una contracción del líquido extracelular y da origen al "signo del lienzo húmedo", fácilmente visible tanto en la pared abdominal como en las caras internas de los muslos y en la región esternal, sobre todo en los pacientes jóvenes. En los trastornos moderados a graves de contracción del líquido extracelular, las mucosas (en especial la cavidad oral) muestran un estado de escasa hidratación, y deberán ser exploradas las condiciones de resequecedad en los huecos axilares o en la región inguinal. Una condición clínica particular es la insuficiencia suprarrenal, en la que se encuentra una pigmentación anormal de la piel y las mucosas.

Otra alteración secundaria es la disminución de la presión arterial, la cual se manifiesta cuando ocurre hipovolemia moderada (equivalente a una pérdida sanguínea mayor de 750 ml); ésta es más evidente con los cambios posturales, lo que da lugar a hipotensión ortostática. La vasoconstricción compensatoria puede originar disminución de la intensidad de los ruidos de Korotkoff que generan la presión por auscultación, por lo cual se establece también una disparidad entre la presión arterial determinada por esfigmomanómetro y la medición intraarterial por catéter, la cual puede ser muy cercana a la normal. Es importante mencionar que el concepto de hipotensión depende del valor basal de la presión arterial en cada paciente, así como de otros factores compensatorios que la modifican, como edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal y tratamiento previo con bloqueadores adrenérgicos beta, situaciones en las que se puede demostrar hipotensión más importante y temprana, así como taquicardia grave. Otro cambio consiste en las modificaciones de las presiones de llenado de las venas yugulares, en las cuales hay dos situaciones: *a)* los cambios deben interpretarse en relación con la variación de la precarga más que en la forma de mediciones aisladas; es decir, se considera más la tendencia a lo largo del tiempo y en relación con el control terapéutico, y *b)* si es posible, se miden las presiones tanto en posición supina como en posición erecta; en esta última, los cambios mínimos de 5 mmHg reflejan hipovolemia significativa.

Las alteraciones en las determinaciones de laboratorio no sólo sirven para reforzar la sospecha de contracción del líquido extracelular, sino para orientar sobre la precisión de su causa. Entre ellas se incluyen las siguientes: *a)* alteraciones de la concentración del sodio urinario, el cual es menor de 15 mmol/L, sobre todo en las pérdidas digestivas o por un tercer espacio, pero con incrementos superiores a 20 mmol/L en las nefropatías perdedoras de sodio, en el uso de diuréticos y en la diuresis osmótica; *b)* elevación de la osmolaridad urinaria por encima de 450 mosm/L, siempre que se mantenga el mecanismo de concentración urinario intacto; *c)* una relación de nitrógeno de la urea sanguínea/creatinina plasmática mayor de 20:1; *d)* modificación del nivel sérico de sodio, el cual puede encontrarse por encima de 150 mmol/L, es decir, en una evidente hipernatremia, sobre todo por incremento de pérdidas insensibles, en la diabetes insípida y en algunos pacientes con descompensación diabética.

También es importante mencionar que con cierta frecuencia ocurren modificaciones del equilibrio acidobásico, entre las cuales es común la acidemia metabólica, sobre todo en las causas originadas por trastornos digestivos, como las pérdidas intestinales y la diarrea, la insuficiencia renal, el hipoaldosteronismo y la cetoacidosis diabética, en tanto que la alcalemia metabólica se asocia principalmente a pérdidas gástricas o al uso de diuréticos potentes. Por último, la contracción del líquido extracelular puede modificar en forma variable los niveles de hematócrito y de la albúmina plasmática.

TRATAMIENTO

La reanimación hidroelectrolítica en la contracción del líquido extracelular es la base de la terapéutica de este trastorno; sin embargo, es importante comentar que existen otras medidas que pueden ponerse en práctica; por ejemplo, incrementar el volumen de retorno venoso mediante maniobras de gravedad, como elevando las extremidades inferiores (posición de Trendelenburg), lo cual ha demostrado eficacia significativa. La utilización del pantalón antichoque no ha mostrado resultados eficaces, por lo que debe

La reanimación hidroelectrolítica en la contracción de líquido extracelular es la base de la terapéutica de este trastorno

abandonarse su uso sistemático. La reposición de volumen es la terapéutica más adecuada y para ello deberá disponerse de una vía venosa (se sugiere el calibre 18), ya que los catéteres centrales son poco útiles para la infusión rápida de soluciones; la vía oral en la mayoría de los pacientes es poco recomendable y resulta peligrosa si el enfermo está estuporoso. La selección del tipo de solución por infundir se deberá realizar sobre la base de infusión de soluciones expansoras de volumen, denominadas coloides, reservadas para el manejo del choque hipovolémico; las más frecuentemente utilizadas son las soluciones isotónicas de cloruro de sodio, tanto por su costo como por su disponibilidad. Estas soluciones, junto con las salinas glucosadas, han mostrado eficacia en la corrección de pérdidas gastrointestinales, renales y del tercer espacio. Las soluciones glucosadas sin electrolitos son inútiles como terapéutica de reemplazo debido a la permanencia deficiente en el espacio vascular, y sólo están indicadas cuando hay pérdida insensible incrementada con hipernatremia. Si se requiere, el tratamiento deberá complementarse con la corrección de los desequilibrios acidobásicos existentes y la reposición de derivados sanguíneos.

TRASTORNOS DEL ION SODIO

Las principales funciones del ion sodio son el mantenimiento de la osmolaridad plasmática, el intercambio de sodio y potasio a través de la membrana celular, así como la retención de agua.

El sodio es el principal catión extracelular que tiene como funciones principales el mantenimiento de la osmolaridad plasmática, el intercambio de sodio y potasio a través de la membrana celular, así como la retención de agua. Su nivel es regulado por la hormona antidiurética (ADH), la aldosterona y el péptido natriurético auricular. Los trastornos del sodio se clasifican en hiponatremia e hipernatremia; son causados principalmente por alteraciones del agua corporal total, las cuales se reflejan en la concentración sérica del ion, ya que el nivel extracelular del mismo es determinado en mayor medida por el agua corporal total más que por el depósito corporal de la misma.

Hiponatremia

Hiponatremia es el trastorno en el cual el sodio sérico es menor de 135 mmol/L, con incidencia de 1% en pacientes hospitalizados y mortalidad variable.

La hiponatremia se define como el trastorno en el cual el sodio sérico es menor de 135 mmol/L y su incidencia de 1% en pacientes hospitalizados, con mortalidad variable. Se debe principalmente a mayor ingestión de agua en relación con su eliminación. Se considera grave aquella ingestión en la que el nivel de sodio sérico es menor de 120 mmol/L, la cual casi siempre es sintomática; sus manifestaciones clínicas más comunes son anorexia, náuseas, vómito y alteraciones neurológicas, como somnolencia, estupor, crisis convulsivas y estado comatoso. La hiponatremia se clasifica en pseudohiponatremia, hiponatremia hipovolémica, isovolémica e hipervolémica (fig. 185-1).

La pseudohiponatremia se debe a la presencia de elevaciones extremas de lípidos o proteínas séricas que incrementan el volumen plasmático y reducen la concentración sérica de sodio. Este diagnóstico se puede eliminar cuando se utiliza potenciometría directa con electrodo selectivo para medir el sodio.

La verdadera hiponatremia es la hipotónica y representa un exceso de agua libre con relación al sodio en el líquido extracelular. El volumen del mismo puede estar bajo, normal o elevado.

La hiponatremia hipovolémica se caracteriza por pérdida de líquido isotónico del plasma; por ejemplo, una diarrea secretoria, en ocasiones acompañada terapéuticamente por reposición con solución hipotónica, origina pérdida neta de sodio, de volumen del líquido extracelular y de la concentración extracelular de sodio con un volumen circulante efectivo disminuido. Otras causas, además de las digestivas, son las pérdidas renales, como el uso de diuréticos, la diuresis osmótica, la insuficiencia suprarrenal y la formación de un tercer espacio. La hipovolemia acompañante de este trastorno impide al riñón restaurar la concentración normal del sodio y la osmolaridad, debido a disminución de la filtración glomerular, con incremento de la resorción tubular de sodio y una mayor resorción de agua por efecto de la hormona antidiurética.

En los pacientes con enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana se ha descrito hiponatremia hasta en 43% de los casos por pérdidas digestivas e hipovolemia. El tratamiento de la hiponatremia hipovolémica se realiza mediante reposición de la volemia con solución salina isotónica y con corticoides en caso de sospecha de insui-

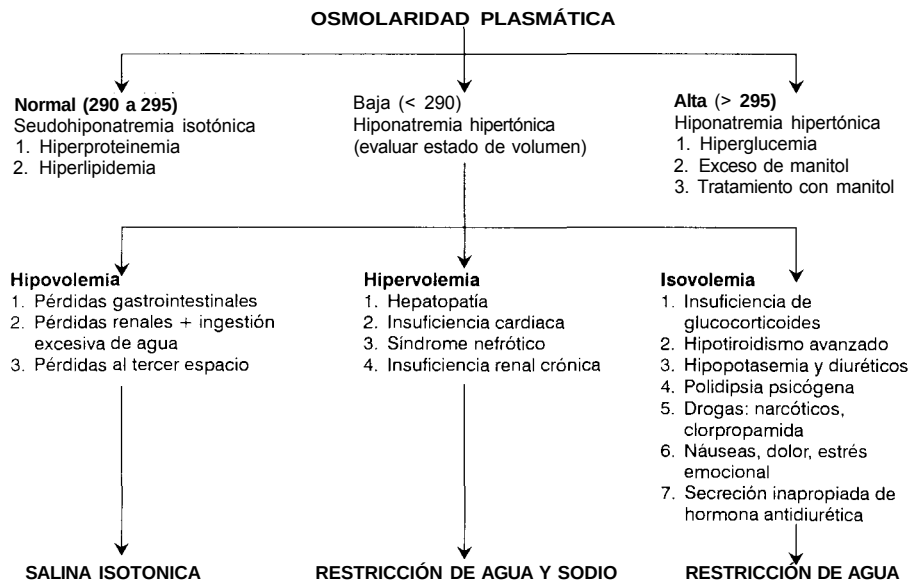


Fig. 185-1. Diagrama de flujo para diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. (Con autorización de Humes HD.)

ciencia suprarrenal; en este caso resulta útil la asociación de hiponatremia con hiperpotasemia discreta.

La hiponatremia isovolémica se caracteriza por incremento leve del agua libre, no lo suficiente para ser detectado clínicamente por edema. Se relaciona con secreción inadecuada de ADH, que es un trastorno debido a secreción no osmótica sostenida de la hormona, originada por infecciones crónicas, alteraciones del sistema nervioso central de diversos orígenes, neumopatías, hipotiroidismo o productos tumorales que producen hiponatremia hipotónica grave, con orina inadecuadamente concentrada (osmolaridad urinaria > 100 mosm/L), plasma hipotónico y conservación de las funciones tiroidea, suprarrenal, cardíaca, hepática y renal en límites normales. Otra causa es la intoxicación acuosa aguda que se observa en pacientes con estrés o en el posoperatorio tratados con exceso de soluciones hipotónicas. El tratamiento de la hiponatremia isovolémica se realiza mediante manejo de la causa etiológica, restricción de agua y sodio, supresión de medicamentos que afecten la excreción de agua libre, y en los casos crónicos con el uso de demeclociclina.

La hiponatremia hipervolémica se debe a exceso de agua y sodio, en la que el incremento de la primera supera a la del ion. Se debe principalmente a disminución del volumen circulante efectivo por acumulación del volumen esplácnico, disminución de la presión oncótica plasmática por hipoalbuminemia e incremento de la ADH mediada por barorreceptores. Se relaciona con la cirrosis hepática, la insuficiencia cardíaca y la falla renal. Clínicamente se identifica por la presencia de datos de expansión del volumen del líquido extracelular manifestado por edema, ascitis y en ocasiones anasarca; su tratamiento se realiza con restricción estricta de agua y sodio, tanto por vía oral como intravenosa. En todos los pacientes sintomáticos, el incremento terapéutico del nivel sanguíneo del sodio no deberá ser mayor de 0.5 a 1 mmol/L/h para evitar la aparición de mielinólisis pontina central, complicación neurológica grave y potencialmente letal que se presenta sobre todo en pacientes alcohólicos o desnutridos, con mortalidad superior a 50 por ciento.

Hipernatremia

La hipernatremia es el trastorno del sodio en el cual el nivel sérico es superior a 150 mmol/L con manifestaciones sintomatológicas. Se presenta en 0.3 a 1% de los pacien-

La hiponatremia isovolémica se caracteriza por incremento del agua libre, y se relaciona con secreción inadecuada de ADH

Como hipernatremia se conoce la situación en que el nivel sérico del sodio es superior a 150 mmol/L, con síntomas secundarios; ocurre en 0.3 a 1 % de los pacientes hospitalizados y la mortalidad oscila entre 40 y 55%

tes hospitalizados y la mortalidad varía de 40 a 55%, ya sea aguda o crónica. Es resultado de tres alteraciones: *a)* pérdida de agua libre en solutos; *b)* pérdida de líquido hipotónico al plasma, y *c)* mayor ingreso de solutos efectivos al líquido extracelular, como el bicarbonato de sodio, o rara vez, ingestión de agua de mar; esto se relaciona con alteración del mecanismo de la sed o restricción involuntaria de la ingestión acuosa.

Entre las causas asociadas al primer mecanismo se encuentran las pérdidas insensibles incrementadas de agua por la piel y los pulmones, como las que se originan por hipertermia, tirotoxicosis y quemaduras extensas; en cambio, a través del pulmón se deben a hiperventilación de diversos orígenes. Sin embargo, el mecanismo más común de pérdida de agua libre ocurre por el riñón, sobre todo en la diabetes insípida, la cual se clasifica en: *a)* diabetes insípida central (hipotalálmica) y *b)* diabetes insípida nefrogénica. Su efecto principal en la diabetes insípida central es una alteración de la conservación renal de agua debida a deficiencia completa o parcial de la secreción de ADH; en la diabetes nefrogénica se debe a la imposibilidad del riñón para responder apropiadamente a los estímulos de conservación acuosa aun en presencia de niveles adecuados de la hormona.

Clínicamente, ambas se manifiestan por alteraciones neurológicas como letargia, debilidad, irritabilidad, hiporreflexia, astenia, crisis convulsivas y estado comatoso, así como polidipsia y poliuria. Hay pérdida excesiva de orina libre en solutos, con apariencia de agua casi pura. El diagnóstico se realiza mediante detección de plasma hipertónico con osmolaridad sérica > 300 mosm/L con orina diluida. La confirmación se efectúa observando la respuesta urinaria a la restricción de líquidos, que es el parámetro para vigilar la osmolaridad urinaria, el cual deberá mostrar elevación de su nivel conforme mejora la diabetes insípida. En los casos moderados de diabetes insípida hipotalálmica será necesaria la reposición de agua libre según el cálculo de déficit de agua sobre la base del agua corporal total; en los casos graves se administra la hormona mediante el uso de vasopresina acuosa subcutánea o desmopresina (DDVAP), ya sea por vía parenteral o por vía nasal. El uso de ADH o sus sustitutos en la diabetes insípida nefrogénica es ineficaz, por lo que se recomienda la restricción de sodio e indometacina, diuréticos tiazídicos, clorpropamida o la combinación de éstos.

La pérdida de líquido hipotónico se origina por una alteración en la que se elimina tanto agua como sodio, con mayor cantidad porcentual de la primera, lo que clínicamente se asocia a la presencia de hipotensión arterial con hipernatremia. Se consideran pérdidas de origen renal las debidas a diuresis osmótica, que es la causa más frecuente. Otros sitios donde puede perderse líquido hipotónico son la piel, las vías gastrointestinales y en especial el peritoneo. La terapéutica de este trastorno se realiza mediante reposición de los déficit de volumen, al inicio con pequeñas cantidades de solución isotónica de cloruro de sodio más un coloide hasta normalizar la presión arterial.

La ganancia de solutos con hipernatremia ocurre cuando se utiliza bicarbonato de sodio en exceso para reanimación cardiopulmonar, o en la administración de glucosa hipertónica, manitol o glicerol acompañados por dificultad para la eliminación de solutos, lo que origina su retención en el líquido extracelular. El tratamiento de esta entidad se realiza mediante la reposición exclusivamente de agua libre con dosis pequeñas de diuréticos de asa, y en algunos pacientes se puede recurrir a los procedimientos de diálisis. Si hay falla renal, la normalización del nivel de sodio no deberá exceder de 5 a 10 mmol/L en 24 h para evitar la aparición de lesiones neurológicas graves, como la mielinólisis pontina.

TRASTORNOS DEL ION POTASIO

El potasio (K^+) es el catión de predominio intracelular con múltiples funciones, entre ellas la conservación del potencial de membrana, la síntesis proteínica, la regulación regional del flujo sanguíneo y la activación de diversos tipos de enzimas. Su regulación se lleva a cabo mediante la insulina, la aldosterona, la epinefrina y por mecanismos renales. En promedio, en el adulto se encuentra en cantidades de 50 mmol/kg de peso corporal y 98% del total está en el líquido intracelular. El valor sérico del potasio dado el gradiente de 30:1 entre el líquido intracelular y el líquido extracelular es un mal indicador de las reservas del organismo. Hay diversos medicamentos que alteran las

concentraciones intracelulares y extracelulares de este ion, entre ellos los diuréticos, algunos antibióticos y los corticosteroides. El equilibrio acidobásico, el grado de función renal y la presencia concomitante de otros trastornos electrolíticos, como la hipomagnesemia, también modifican las concentraciones de potasio sérico. Las alteraciones que pueden ocurrir en el equilibrio clínico del potasio son hipopotasemia e hiperpotasemia.

Hipopotasemia

Este trastorno se define como el descenso del nivel sérico del potasio por debajo de 3.5 mmol/L; ocurre en 5% de los pacientes hospitalizados y hasta en 80% de aquellos que reciben diuréticos (cuadro 185-1). Las causas más comunes de hipopotasemia consisten en ingesta inapropiada para las demandas, desnutrición, alcoholismo, anorexia nerviosa, pérdidas renales o digestivas incrementadas y desplazamientos transcelulares causados por hiperventilación y alcalosis respiratoria, ya sea en ventilación espontánea o mecánica o por diversos fármacos, como agonistas adrenérgicos beta o teofilina.

En la práctica clínica se observa que las pérdidas gastrointestinales, como el vómito incoercible, la aspiración gástrica abundante, la diarrea crónica, el adenoma vellosa y las fistulas intestinales de alto gasto provocan hipopotasemia. Otra causa común se debe a las dosis elevadas de diuréticos, en especial los de asa. Este trastorno se manifiesta en diversos niveles y origina sobre todo sintomatología relacionada con alteraciones de la función del músculo esquelético, el cardíaco o el intestinal. En el músculo esquelético ocasiona debilidad o parálisis muscular, e inclusive puede causar rabdomiólisis. En el músculo cardíaco da lugar a la aparición de anomalías electrocardiográficas y varias disritmias cardíacas. En el músculo liso intestinal se asocia a íleo paralítico y afecta también la función renal, sobre todo la capacidad de concentración urinaria, y trastorna el metabolismo al inhibir la liberación de insulina y de aldosterona, y de favorecer la intoxicación digitálica y la encefalopatía hepática.

Debido a la inespecificidad del potasio sérico para estimar las reservas corporales, sobre todo las intracelulares del ion, a fin de establecer el diagnóstico etiológico de la hipopotasemia y complementar los datos clínicos anteriores se requiere determinación de electrolitos séricos en combinación con gasometría arterial, glucemia y creatinina sérica, y una muestra urinaria para cuantificar electrolitos. Otra guía útil para apoyar el diagnóstico del trastorno consiste en buscar alteraciones en el electrocardiograma, como depresión del segmento ST, disminución de la amplitud o inversión de la onda T y aparición de la onda U, prolongación del intervalo QT y la presencia de disritmias cardíacas, entre las que predominan las ventriculares; estos cambios por lo regular son inespecíficos.

El tratamiento de la depleción de potasio depende inicialmente de la corrección de la causa, así como de la restitución del balance interno del potasio; es decir, entre el líquido extracelular y el contenido en el interior de las células, ya que puede haber una pérdida hasta de 200 mmol del ion sin que aparezcan manifestaciones clínicas. Se acepta que una disminución de aproximadamente 0.3 mmol/L de potasio sérico corresponde a una pérdida de 100 mmol del potasio corporal total. El tratamiento se fundamenta en la reposición de potasio en la forma de cloruro de potasio, y se considera indispensable realizarlo cuando hay manifestaciones cardíacas o neuromusculares acompañantes graves, así como en pacientes que reciben digitálicos. La cantidad máxima de reposición es de 20 meq/h a través de catéter venoso central, sin que amerite vigilancia electrocardiográfica continua.

En los pacientes sintomáticos con hipopotasemia grave se ha recomendado recientemente la administración en venoclisis de 20 meq/h en 100 ml de solución salina con vigilancia de electrocardiograma a fin de elevar 0.25 mmol/L el nivel sérico de potasio.

Hipopotasemia es el descenso sérico del potasio por debajo de 3.5 mmol/L; ocurre en 5% de los pacientes hospitalizados y hasta en 80% de los que reciben diuréticos

En la práctica clínica, las pérdidas gastrointestinales, como el vómito, la aspiración gástrica, la diarrea crónica, el adenoma vellosa y las fistulas intestinales de alto gasto ocasionan hipopotasemia

El tratamiento de la depleción de potasio depende inicialmente de la corrección del agente etiológico, así como de la restitución del balance interno del potasio, ya que puede haber pérdida hasta de 200 mmol sin que aparezcan manifestaciones clínicas

Cuadro 185-1. Factores que modifican la desviación transcelular de potasio

ESTADO ACIDOBÁSICO	HORMONAS
pH sanguíneo	Insulina
Concentración de HCO_3^-	Glucagon
OSMOIARIDAD PLASMÁTICA	Catecolaminas
CONTENIDO CELULAR DE POTASIO	Adrenérgicos beta
	Adrenérgicos alfa

Si el paciente presenta acidemia metabólica importante se recomienda corregirla de manera concomitante para evitar que ocurra una caída mayor del nivel extracelular del ion por movimiento transcelular. Existen enfermos portadores de hipomagnesemia asociada a la hipopotasemia que no mejoran sino hasta normalizar los niveles de magnesio sérico. En los trastornos leves, asintomáticos, la reposición del potasio puede realizarse en forma oral o por la dieta. Es importante recalcar la necesidad de vigilancia de la función renal en caso de requerir reposición rápida de este electrólito por la posibilidad de originar hiperpotasemia.

Hiperpotasemia

La hiperpotasemia es la elevación del potasio sérico en forma sostenida a un nivel superior a 5.5 mmol/L y representa una urgencia médica potencialmente letal

La hiperpotasemia consiste en la elevación del potasio sérico en forma sostenida a un nivel superior a los 5.5 mmol/L, y representa una urgencia médica potencialmente letal. Se presenta en 1 a 2% de los pacientes hospitalizados y puede tener una mortalidad asociada hasta de 40%. De acuerdo con las causas que la originan, se clasifica en pseudohiperpotasemia e hiperpotasemia, cuyas causas principales consisten en desplazamiento transcelular y disminución de la excreción renal.

La pseudohiperpotasemia se produce por elevación espuria del potasio debido a hemólisis *in vitro* de la muestra, o por toma o manejo inadecuado de ésta; puede observarse hasta en 15% de las determinaciones sanguíneas sistemáticas. También se ha descrito elevación no real del potasio sérico ante la presencia de leucocitosis extrema superior a 50 000 células/mm³, y en la trombocitosis excesiva superior al millón de células por milímetro cúbico. La sospecha de este trastorno se confirma en dos muestras simultáneas, una coagulada y otra no coagulada, con diferencia superior a 0.3 mmol/L entre ambas. Es un trastorno que obviamente no requiere tratamiento.

La hiperpotasemia por desplazamiento transcelular se produce por movilización del K⁺ del líquido intracelular hacia el líquido extracelular, y se debe a las siguientes condiciones: necrosis tisular extensa, como la rabdomiolisis o las quemaduras graves; multitransfusión; deficiencia de insulina, acidosis metabólica con disminución de la excreción renal, hiperosmolaridad del líquido extracelular y uso de fármacos como la succinilcolina, y rara vez por intoxicación digitalica.

La elevación del K⁺ por alteración de la excreción renal se debe a cualquiera de estos tres mecanismos: a) disminución del filtrado glomerular por debajo de 5 ml/min, como ocurre en la insuficiencia renal aguda oligúrica o en pacientes en fase terminal de insuficiencia renal crónica; también se ha descrito con reposición inapropiada de sales de potasio en pacientes con nefropatía, por diuréticos retenedores de potasio, por el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y en la sobredosis de digital; b) por hipoaldosteronismo, y c) por un defecto tubular de la secreción de potasio dependiente de los niveles de aldosterona. En cuanto a los defectos tubulares de excreción se encuentran los secundarios a nefritis intersticial, pielonefritis crónica, nefropatía por analgésicos, nefropatía obstructiva y rechazo de trasplante renal. Las manifestaciones clínicas de la hiperpotasemia son principalmente: cardiovasculares y afectan sobre todo el electrocardiograma, en el cual se observa acumulación de la onda T, ensanchamiento del complejo QRS, prolongación del intervalo PR, pérdida de la onda P, bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco y asistolia, así como hipocontractilidad cardíaca. Desde el punto de vista neuromuscular, pueden presentarse parestesias y debilidad muscular progresiva que simulan parálisis flácida; hay hiporreflexia osteotendinosa y metabólicamente se asocia a acidosis metabólica con dificultad para la eliminación renal de cargas de ácido (cuadro 185-2).

El tratamiento de este trastorno está orientado sobre todo a corregir las elevaciones del potasio por arriba de 6.0 mmol/L, aunque no coexistan manifestaciones clínicas ni electrocardiográficas. Se fundamenta en tratar la causa etiológica, suspender toda administración de potasio o de sus sales, así como en la aplicación de medidas de redistribución hacia el líquido intracelular, y en la eliminación extracorpórea del ion. Entre las primeras medidas se halla el uso de sales de calcio por vía intravenosa que actúan rápidamente, pero tienen efecto breve. La redistribución del potasio al interior de las células se puede lograr también con el uso de bicarbonato de sodio o de glucosa con insulina, lo cual logra un descenso rápido de los niveles de potasio sérico por introducción del mismo a las células musculares o hepáticas; la duración del efecto mayor es entre cuatro y seis horas.

Las principales manifestaciones de hiperpotasemia son a nivel cardiovascular; se manifiestan en el electrocardiograma con acumulación de la onda T, ensanchamiento del complejo QRS, prolongación del intervalo PR, pérdida de la onda P, bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco y dMstulid

Cuadro 185-2. Tratamiento de la hiperpotasemia

Fármaco	Dosis	Inicio de acción
Cluconato de calcio	10 a 30 ml a 10%	Pocos minutos
Bicarbonato de sodio	50 a 100 ml (7.5%)	15 a 30 min
Glucosa e insulina	Dextrosa a 10%, 500 ml+ 10 UI de insulina en venoclisis por 1 h	15 a 30 min
Diuréticos		30 a 60 min
Diálisis perifoneal o hemodiálisis		Más eficaz la hemodiálisis
		Elimina 25 a 30 meq/h
Sulfonato de poliestireno	Enema (50 a 100 g)	60 min
	Oral (40 g)	120 min

Con antagonistas adrenérgicos beta, como el salbutamol en nebulizaciones, se logra un efecto similar pero menos eficaz. En el paciente que responde a los diuréticos potentes, incluso el nefrópata, puede ser útil la expansión del volumen extracelular con solución salina y el uso de diuréticos de asa, como furosemida; en tanto que en los pacientes con nefropatía, especialmente oligúrica o con filtración glomerular muy disminuida, puede requerirse el uso de métodos dialíticos, en especial la hemodiálisis o la hemofiltración arteriovenosa; también es útil la diálisis peritoneal, pero con menor rapidez de efecto, o el uso de resinas de intercambio iónico, como el sulfonato de poliestireno sódico cuyo fin es lograr la eliminación del potasio excedente por el tubo digestivo, con vigilancia por la posibilidad de sobrecarga de sodio.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Kirby RR. Tratamiento Innovador con Líquidos y Electrolitos. Cuidados Intensivos. Temas actuales. México: McGraw-Hill Interamericana, 1991;3.
- Kokko JP, Taimen RL. Líquidos y Electrolitos. México: Panamericana, 1988.
- Rimmer JM, Horn JF, Germeri FJ. Hyperkalemia is a complication of drug toxicity. *Arch Intern Med* 1987;147:867.
- Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease. *Ani J Med* 1990;113:155.
- Sterns RH. The management of hyponatremic emergencies. *Crit Care Clin* 1991;7:127.
- Tang WW, Kaptein EM, Feinstein EI. Hyponatremia in hospitalized patients with AIDS. *Am J Med* 1993;94:169.
- Votes SR, Peters AL, Hoffman JR. Alteraciones del metabolismo del agua: Hiponatremia e hipernatremia. *Clin Méd Urg Norteam* 1989;4:899.
- Weisberg LS, Szerlip HM, Cox M. Disorders of potassium homeostasis in critically ill patients. *Crit Care Clin* 1987;5:867.
- Zull DN. Alteraciones del metabolismo del potasio. *Clin Méd Urg Norteam* 1989;4:927.

186 ■ Trastornos del equilibrio acidobásico

Jorge A. Castañón González

INTRODUCCIÓN

La acidez de los líquidos corporales se describe según la concentración de hidrogeniones (H^+) o de acuerdo con el pH. En condiciones normales, la concentración de hidrogenio-

El pH normal varía entre 7.36 y 7.44 (promedio 7.40), que corresponde a una concentración de hidrogeniones entre 36 y 44 meq/L.

nes varía entre 36 y 44 meq/L (promedio, 40 meq/L), que corresponden a un pH de 7.36 a 7.44, respectivamente (promedio, 7.40). Los términos acidosis y alcalosis se utilizan según aumente o disminuya la concentración de H^+ , sin que implique modificación del pH. El término acidemia se aplica cuando el pH desciende de 7.36, y alcalemia cuando aumenta por arriba de 7.44.

ACIDOSIS METABOLICA

La acidosis metabólica es el trastorno acidobásico más frecuente y se define como disminución de la concentración de bicarbonato (HCO_3) plasmático y del pH. Puede ocurrir por uno o más de los siguientes mecanismos: a) aumento de la producción de ácidos volátiles; b) disminución en la excreción renal de hidrogeniones (H^+), y c) incremento de las pérdidas corporales de bicarbonato.

Como respuesta a la disminución del pH y la concentración plasmática de HCO_3^- , la ventilación por minuto se incrementa de inmediato, y por tanto la $PaCO_2$ disminuye para compensar la magnitud de la acidemia. El grado de compensación respiratoria en la acidosis metabólica se puede predecir mediante la siguiente ecuación.

$$PaCO_2 = (1.5 \times HCCV) + 8 \pm 2$$

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones en el aparato cardiovascular se caracterizan por efecto inotrópico negativo y disminución del tono de las resistencias vasculares sistémicas, lo que puede dar lugar a hipotensión arterial.

Las manifestaciones clínicas de la acidosis metabólica en el aparato cardiovascular se caracterizan por un efecto inotrópico negativo sobre el miocardio y disminución del tono de las resistencias vasculares sistémicas que pueden dar lugar a hipotensión arterial sistémica, disminución de la contractilidad, aumento del tono venoso, arritmias y "paro" cardíaco.

A nivel respiratorio se produce respiración de Kussmaul; en la etapa aguda favorece la entrega de oxígeno a los tejidos, y en la crónica se mantiene normal. En el aparato gastrointestinal se observa distensión gástrica e íleo intestinal; también puede influir a nivel de electrolitos (potasio, calcio, magnesio, fósforo) y haber repercusión hormonal.

Las acidosis metabólicas se pueden clasificar según el concepto de la "brecha aniónica plasmática", que es resultado de restar al sodio plasmático la suma de cloro y bicarbonato, que en condiciones normales es de 10 a 12 meq/L. En el cuadro 186-1 se señala la clasificación de la acidosis metabólica de acuerdo con la brecha aniónica, la cual se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Brecha aniónica} = Na^+ - Cl^- - HCO_3^-$$

Esta brecha aniónica normalmente oscila entre 10 y 12 meq/L, lo que se debe a la presencia en el plasma de aniones no medibles, como proteínas, sulfatos, fosfatos y otros aniones orgánicos. Al acumularse ácidos volátiles, como el acetoacético, el beta-hidroxibutírico o el láctico en el plasma, son amortiguados por el sistema amortiguador (buffer) de bicarbonato-ácido carbónico, por lo que consumen bicarbonato y generan CO_2 que es excretado por los pulmones. En estas condiciones, las concentraciones del cloro plasmático no se modifican y la brecha aniónica se amplía más allá de los valores normales, lo que se clasifica como acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada. En estos casos, el incremento negativo de las cifras de la brecha aniónica por arriba de los valores normales debe aproximarse o ser igual a la disminución de la concentración del bicarbonato plasmático por debajo de los valores normales de 26 meq/L; en otras palabras:

$$\begin{aligned} \text{Brecha aniónica} &= \text{brecha aniónica del paciente} - 12 \text{ meq/L} \\ \text{Bicarbonato} &= 26 \text{ meq/L} - \text{bicarbonato del paciente} \\ \text{Brecha aniónica} &= \text{disminución del bicarbonato} \end{aligned}$$

Cuando esto no sucede, se está ante un trastorno mixto acidobásico. Los casos de acidosis metabólica con brecha aniónica normal se clasifican como acidosis metabólica.

Cuadro 186-1. Clasificación de la acidosis metabólica

I. CON BRECHA ANIONICA AUMENTADA	II. CON BRECHA ANIONICA NORMAL
A. Por acumulación de ácidos endógenos	A. Pérdidas de bicarbonato
Cetoacidosis diabética o alcohólica	Fístula pancreática
Acidosis láctica	Diarrea
Acidosis urémica (insuficiencia renal crónica)	Acidosis tubular renal proximal (hereditaria o adquirida)
B. Intoxicaciones	Sobredosis de inhibidores de anhidrasa carbónica
Salicilatos	Vejiga ileal
Alcohol metílico	Pérdidas por ileostomía
Etilenglicol	B. Alteraciones en la generación de bicarbonatos
Paraldehído	Acidosis tubular renal distal clásica e hipercalcémica
	Hipoaldosteronismo hiporreninémico
	Insuficiencia suprarrenal
	Nefropatía por anemia de células falciformes
	Insuficiencia renal crónica
	C. Administración de ácidos
	Sustancias acidificantes como cloruro de amonio
	Alimentación parenteral total

hiperclorémica, que por lo general es secundaria a pérdidas gastrointestinales o renales de bicarbonato o fallas en la regeneración endógena del mismo. En estos casos hay cambios recíprocos en la concentración plasmática de bicarbonato (que disminuye) y de cloro (que aumenta), por lo que la brecha aniónica no se modifica. Por tanto, el aumento del cloro por arriba de los valores normales debe ser igual a la disminución aritmética de la concentración de bicarbonato plasmático; de no ser así se está ante una alteración acidobásica de componente mixto. La terapéutica con bicarbonato de sodio debe considerarse en pacientes con un pH menor de 7.15.

La terapéutica con bicarbonato de sodio debe considerarse en pacientes con pH menor de 7.15

Acidosis láctica

Es un trastorno acidobásico en el cual hay aumento de la concentración sanguínea de hidrogeniones debido a desequilibrio entre la producción de lactato tisular y su metabolismo. Las concentraciones elevadas de lactato (por arriba de 2 mmol/L) en las células ocurren como consecuencia de hipoperfusión e hipoxia tisular. En estas condiciones prevalece el metabolismo anaerobio y limita la generación a nivel mitocondrial de NAD, un cofactor esencial para la conversión metabólica del lactato en CO₂ y agua.

En condiciones normales de metabolismo aerobio, la glucosa se metaboliza en piruvato, que atraviesa la mitocondria y pasa al ciclo de Krebs para producir 38 moléculas de ATP. Durante los periodos de hipoperfusión e hipoxia tisular, y en presencia de metabolismo anaerobio, la glucosa es metabolizada a piruvato en el citoplasma celular, que a su vez es convertida en lactato con la subsiguiente producción de sólo dos moléculas de ATP. El aumento en la concentración de lactato plasmático y la acidosis concomitante tienen una buena correlación con la depleción e hidrólisis de fosfatos de alta energía. Por esto se considera que el lactato es un buen marcador metabólico del metabolismo anaerobio y del déficit de energía.

La acidosis láctica por lo general se desarrolla en forma aguda y se asocia a elevada mortalidad a pesar de tratamiento médico correcto y agresivo. Las concentraciones de lactato arterial en estos casos por lo general se encuentran por arriba de 5 mmol/L, y si son mayores de 9 mmol/L la mortalidad asciende hasta 75 por ciento.

Este trastorno se clasifica en dos grandes grupos: el tipo A es el más común y se asocia a entidades que condicionan hipoperfusión o hipoxia tisular, como las que se presentan durante los estados de choque; el tipo B se relaciona con enfermedades sistémicas, intoxicaciones o errores innatos del metabolismo (cuadro 186-2).

Las concentraciones elevadas de lactato en las células ocurren como consecuencia de hipoperfusión e hipoxia tisular

Cuadro 186-2. Clasificación de la acidosis láctica

I. TIPO A	2. Tipo B2, relacionada con medicamentos o toxinas
I. Relacionada con hipoperfusión e hipoxia tisular	Biguanidas
Choque o colapso circulatorio	Etanol
Paro cardíaco	Estricnina
Obstrucción arterial aguda	Cianuro
Estado asmático	Salicilatos
Crisis convulsivas tónico-clónicas	Metanol
Intoxicación por monóxido de carbono	
II. TIPO B	3. Tipo B3, relacionada con errores innatos del metabolismo
1. Tipo B1, relacionada con enfermedades sistémicas	Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa
Insuficiencia hepática	Deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa
Diabetes mellitus	
Insuficiencia renal	
Cetoacidosis	
Cáncer	
Sepsis	

Aunque el diagnóstico definitivo de acidosis láctica sólo puede efectuarse midiendo las concentraciones plasmáticas de ácido láctico, la presencia de acidosis metabólica con brecha aniónica amplia y déficit de bicarbonato acentuado deben hacer sospechar su existencia

Aunque el diagnóstico definitivo de acidosis láctica sólo puede efectuarse midiendo las concentraciones plasmáticas de ácido láctico, la presencia de acidosis metabólica con brecha aniónica amplia y déficit de bicarbonato acentuado durante la evaluación de un enfermo sin antecedentes de insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus o cetoacidosis, ingestión de alcohol metílico, etilenglicol, paraldehído o salicilatos debe hacer sospechar acidosis láctica por hipoperfusión tisular.

La insuficiencia hepática prolonga el tiempo de depuración del lactato plasmático, pero el lactato elevado en enfermos con cirrosis hepática, aun en estadio Child C, debe interpretarse como evidencia de hipoperfusión grave.

Tratamiento

El tratamiento de la acidosis metabólica, así como de la acidosis láctica, se enfoca a la identificación temprana y a erradicar o controlar los factores condicionantes secundarios a la enfermedad o trastorno subyacente. La reexpansión de volumen intravascular, el uso de aminas presoras y las diversas modalidades de apoyo orgánico avanzado de vida tienen la finalidad de restaurar una adecuada función circulatoria, y restablecer la perfusión tisular y el metabolismo corporal. Deberán efectuarse determinaciones seriadas de lactato durante el tratamiento de los estados de hipoperfusión, considerando que la depuración endógena de lactato disminuye los niveles plasmáticos 5 a 10% por hora en los pacientes que responden a la terapéutica instituida. El uso de bicarbonato de sodio en pacientes con acidosis láctica sigue siendo tema de controversia. Otras opciones terapéuticas, como el uso de dicloacetato sódico, Tham y Carbicab, no han demostrado superioridad al bicarbonato de sodio.

ALCALOSIS METABÓLICA

Definición

La hipoventilación alveolar representa la compensación respiratoria de la alcalosis metabólica

Este trastorno primario acidobásico es el de mayor frecuencia en el paciente hospitalizado y se caracteriza por una concentración elevada de bicarbonato plasmático o pérdida de ácidos no volátiles del líquido extracelular; dependiendo de su gravedad y grado de compensación se traduce siempre en un pH en sangre elevado o alcalemia. Debido a que la hipoventilación alveolar representa la compensación respiratoria de la alcalosis metabólica, la PaCO_2 se eleva en promedio 0.7 mmHg por cada meq/L de aumento de la concentración de bicarbonato plasmático.

Fisiopatología

Independientemente de las causas, la alcalosis metabólica se caracteriza por dos fases, una de generación de alcalosis en donde aumentan los niveles plasmáticos de bicarbonato y otra de mantenimiento, en la que el riñón perpetúa la alcalosis. El aumento de concentración de bicarbonato plasmático se debe a un aporte exógeno de álcalis, a pérdidas renales o gastrointestinales de hidrogeniones o una mezcla de ambos, que se asocian a incapacidad renal para excretar bicarbonato debido a disminución de la filtración glomerular, disminución del agua extracelular, hipocalcemia, hipocloremia, exceso de mineralocorticoides o una combinación de éstas.

Desde el punto de vista clínico, el aporte exógeno de álcalis puede ser en forma de bicarbonato de sodio como tratamiento de la acidosis metabólica, carbonatos contenidos en los antiácidos (síndrome de leche y alcalinos), acetato administrado durante la alimentación parenteral total o de citratos durante la transfusión masiva de sangre almacenada.

Independientemente de las causas, la alcalosis metabólica se caracteriza por dos fases, una de generación de alcalosis en donde aumentan los niveles plasmáticos de bicarbonato y otra de mantenimiento, en la que el riñón perpetúa la alcalosis

Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por obnubilación, letargia, confusión mental, delirio y disminución del umbral para las crisis convulsivas; a nivel neuromuscular, por aumento de la excitabilidad, calambres musculares y tetania; en el sistema nervioso central, por aumento de la liberación de acetilcolina; a nivel cardiovascular, por disminución de la estabilidad eléctrica, exacerbación de arritmias cardíacas, hipotensión y menor gasto cardíaco; en los pulmones, por hipoventilación; a nivel metabólico, por hipopotasemia, hipofosfatemia, disminución del calcio ionizado y aumento de la glucólisis y de la producción de lactato, así como disminución del aporte de oxígeno a los tejidos debido a desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda.

Tratamiento

Siempre que sea posible, el tratamiento de la alcalosis metabólica debe ir precedido por identificación y erradicación del agente etiológico o el factor desencadenante. Las causas más comunes se muestran en el cuadro 186-3.

La determinación del cloro urinario tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas, pues ayuda a seleccionar a los pacientes que se beneficiarán de la expansión del volumen intravascular con la administración de solución fisiológica (pacientes con cloro urinario menor de 20 meq/L). En los casos refractarios a la administración de solución salina o con determinaciones de cloro urinario mayores de 30 meq/L debe considerarse la posibilidad diagnóstica de exceso de mineralocorticoides, la cual pudiera mejorar con la administración de espironolactona en tanto se realiza el tratamiento definitivo (adrenalectomía). La administración de acetazolamida induce rápida diuresis con eliminación de HCO_3^- por inhibición de la enzima anhidrasa carbónica; sin embargo, no es de utilidad en pacientes deshidratados. Recientemente se han recomendado bloqueadores de receptores H_2 de histamina para tratamiento de la alcalosis gástrica, ya que

Cuadro 186-3. Causas de alcalosis metabólica y su clasificación

Dependiente de cloro	Resistente al cloro
Uso de diuréticos	Exceso de mineralocorticoides
Poshipercapnia	Aldosteronismo primario
Vómito y aspiración nasogástrica	Síndrome de Cushing
Adenoma vellosa	Medicamentos con actividad mineralocorticoide
Cólera pancreático	Hipopotasemia
Administración de álcalis (bicarbonato, citrato, acetato)	Síndrome de Bartter
	Hipercalcemia
	Síndrome de realimentación

disminuye la secreción de ácido por el estómago y por tanto la generación de HCO_3^- . Otras alternativas consisten en la administración de ácidos en pacientes sin respuesta al tratamiento anterior; entre éstas se hallan la administración de cloruro de amonio por vía oral o intravenosa, cloruro de calcio por vía oral o incluso ácido clorhídrico intravenoso. La hipomagnesemia o la hipopotasemia relacionadas deben corregirse.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

Definición

La acidosis respiratoria es un trastorno acidobásico por aumento de la presión parcial de bióxido de carbono arterial (PaCO_2), que disminuye el pH sanguíneo e incrementa las concentraciones de bicarbonato plasmático. Este incremento en la PaCO_2 se debe a disminución de la ventilación alveolar a tal grado que la producción de CO_2 excede a su excreción; esto por lo general es secundario a uno o más procesos patológicos agudos o crónicos (cuadros 186-4 y 186-5).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la acidosis respiratoria son las de la enfermedad desencadenante que por lo general se acompaña de hipoxemia, pero que afecta predominantemente a los sistemas nervioso y cardiovascular. A nivel cardiovascular, la hipercapnia aguda eleva la presión arterial y produce taquicardia, arritmias y aumento del gasto cardíaco, aunque también disminuye la contractilidad; a nivel vascular puede tener dos efectos opuestos en vasos periféricos. La hipercapnia deriva a vasodilatación por relajación directa del músculo liso y por otro lado a vasoconstricción por estimulación simpática. En pacientes con cardiopatía preexistente y en tratados con digitálicos hay mayor susceptibilidad de intoxicarse; por otro lado, son frecuentes la hipercapnia crónica, y las arritmias ventriculares y supraventriculares. El espectro de la afección neurológica es amplio e incluye desde ansiedad, asterixis y letargia hasta estupor, mioclonos, paresia focal, papiledema, crisis convulsivas y coma.

Estos efectos se atribuyen a incremento del flujo sanguíneo cerebral debido a la vasodilatación cerebral reactiva por aumento de la PaCO_2 . A nivel endocrino existe estimulación de la producción de renina por estimulación adrenérgica beta, lo que además ocasiona elevación de la aldosterona, además la hipercapnia que también estimula la hormona antidiurética y reduce la excreción de sodio y agua. Las anomalías de laboratorio asociadas a la acidosis respiratoria son hiperfosfatemia e hipocloremia.

En la acidosis respiratoria, el bicarbonato plasmático aumentará como compensación 0.3 meq/L por cada incremento de 1 mmHg en la PaCO_2 .

En la acidosis respiratoria existe estimulación de la producción de renina, y por lo tanto de aldosterona; la hipercapnia ocasiona elevación de la hormona antidiurética

Cuadro 186-4. Causas de acidosis respiratoria aguda

Obstrucción de las vías respiratorias	Afección neuromuscular
Broncospasmo grave	Miastenia gravis
Laringospasmo	Síndrome de Guillain-Barré
Aspiración	Toxinas
Restricción ventilatoria	Miopatía hipopotasémica
Neumotorax	Otros
Hemotórax	Paro cardíaco
Tórax inestable	Edema pulmonar agudo
SIRPA	
Depresión del sistema nervioso central	
Episodio vascular cerebral	
Sobredosis de sedantes	
Anestesia general	
Apnea central del sueño	

SIRPA, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto.

Cuadro 186-5. Causas de acidosis respiratoria crónica

Obstrucción de la vía respiratoria	Alteración neuromuscular
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Distrofia muscular
Restricción ventilatoria	Polimiositis
Fibrosis intestinal	Miopatía primaria
Xifoscoliosis	Depresión de sistema nervioso central
Obesidad	Hipoventilación alveolar primaria
	Síndrome de hipoventilación-obesidad
	Poliomielitis bulbar

Tratamiento

El tratamiento de la acidosis respiratoria aguda consiste en asegurar la vía respiratoria para mantenerla permeable, y así ventilar y oxigenar al paciente en tanto se corrige o controla la enfermedad desencadenante. El tratamiento de la acidosis respiratoria crónica es el de la enfermedad subyacente.

La administración de oxígeno a los pacientes con hipercapnia crónica debe efectuarse con cautela para no inhibir el centro respiratorio. La terapéutica con bicarbonato de sodio no está indicada en la acidosis respiratoria.

En la acidosis respiratoria no está indicada la terapéutica con bicarbonato de sodio

ALCALOSIS RESPIRATORIA

Definición

La alcalosis respiratoria es un trastorno acidobásico que se presenta con frecuencia en el paciente hospitalizado y resulta de un aumento de la ventilación alveolar. Es generado por descenso de la PaCO_2 , que incrementa el pH y produce reducción secundaria de la concentración de bicarbonato plasmático. La hiperventilación puede derivarse de estimulación del tallo cerebral o quimiorreceptores periféricos y de estimulación de quimiorreceptores por señales en centros cerebrales altos.

Manifestaciones clínicas

Durante la evaluación del enfermo con alcalosis respiratoria, las manifestaciones clínicas de la enfermedad subyacente dominan el cuadro clínico, pero dependiendo de la magnitud del trastorno acidobásico se pueden identificar síntomas y signos secundarios a alcalosis respiratoria (hipocapnia), en donde predominarán las alteraciones neuromusculares como confusión mental, síncope, crisis convulsivas, parestesias distales (las cuales son una manifestación temprana y muy frecuente), fasciculaciones y tetania.

Desde el punto de vista cardiovascular, son frecuentes la taquicardia, la angina en los pacientes con enfermedad coronaria preexistente, las alteraciones electrocardiográficas y las arritmias ventriculares. Otras alteraciones frecuentes son náuseas y vómito. Todas las anteriores se presentan en la hipocapnia aguda, pues con frecuencia la hipocapnia crónica permanece asintomática. La evaluación por laboratorio demuestra una concentración de bicarbonato plasmático disminuida, hipercloremia y reducción concomitante del calcio iónico. Una disminución de la PaCO_2 reduce instantáneamente la concentración de hidrogeniones en los líquidos corporales, por lo que una reducción de la PaCO_2 de 40 a 20 (pH de 7.40 a 7.70) reducirá la cantidad de hidrogeniones de 40 a 20 meq/litro.

Causas

El origen de la alcalosis respiratoria es múltiple (cuadro 186-6) e incluye hipoxia e hipotensión de cualquier etiología (detectada por los quimiorreceptores aórticos y

Cuadro 186-6. Causas de alcalosis respiratoria

Hipoxia	Enfermedades del sistema nervioso central y psíquicas
Altitud	Hiperventilación voluntaria
Anemia grave	Ansiedad
Enfermedades pulmonares	Síndromes conversivos
Edema pulmonar	Enfermedad vascular cerebral
Asma bronquial	Tumores de sistema nervioso central
Embolia pulmonar	Otras
Fármacos	Yatrogénicas (ventilación mecánica)
Salicilatos	Recuperación de acidosis metabólica
Progesterona	
Nicotina	

carotídeos que estimulan el centro respiratorio), ansiedad, tumores de la corteza cerebral, fiebre, infecciones del sistema nervioso central, intoxicación por salicilatos, nicotina, xantinas, cirrosis hepática, hipertiroidismo y ventilación mecánica asistida, entre otras.

Tratamiento

La administración de O_2 en los casos de hipoxemia es primordial. Los pacientes con ansiedad o narcosis conversiva se beneficiarán con la elevación de la $PaCO_2$.

El tratamiento de la alcalosis respiratoria es el de la enfermedad subyacente. La hipocapnia por sí sola en sujetos sanos no amerita tratamiento específico. La administración de oxígeno es importante en los casos de hipoxemia concomitante. Los pacientes con ansiedad o estados conversivos se benefician con la elevación de la $PaCO_2$, que acarrea mejoría espectacular. Esta elevación se puede lograr si se solicita al enfermo que respire en una bolsa de polietileno o papel. Cuando se trata de hipocapnia yatrogénica, sólo deben corregirse los parámetros del ventilador, o si es necesario con ligera sedación. En algunos casos deberá agregarse espacio muerto.

LECTURAS RECOMENDADAS

- ACCP-ATS Joint Committee on Pulmonary Nomenclature: Pulmonary terms. *Chest* 1975;67:583.
- Feldman GM, Ripley EB. Acid-base homeostasis. En: Carlson RW, Geheb MA (ed). *Principles and Practice of Medical Intensive Care*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1993;1219.
- Narins RG, Emmet M. Simple and mixed acid-base disorders: definitions and introductory concepts. En: Narins RG (ed). *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. 5th ed international. Maxwell & Kleeman's. New York: McGraw-Hill, 1994; 148.
- Rose DB. *Clinical Physiology of Acid Base Electrolyte Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill. 19X9.

187 ■ Estado de choque

Asíscolo J. Villagómez Ortiz
Amelia S. García-Vega

DEFINICIÓN

El estado de choque es un síndrome agudo caracterizado por afección del sistema circulatorio, el cual produce perfusión inadecuada de órganos y mala oxigenación tisular que

se manifestará en mayor o menor grado con disfunción de diversos órganos. Por ello las medidas terapéuticas deberán estar encaminadas a corregir estas alteraciones.

Se ha observado que los indicadores más importantes sobre morbilidad son la duración y la gravedad del choque, al mismo tiempo que el apoyo circulatorio óptimo es el factor principal para la prevención del síndrome de disfunción orgánica múltiple, la causa más frecuente de complicación y mortalidad por choque.

El choque es un síndrome agudo caracterizado por afección del sistema circulatorio, el cual produce perfusión inadecuada de órganos y una mala oxigenación tisular que se manifestará en mayor o menor grado con disfunción de diversos órganos

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El choque traumático ocupa la tercera causa de muerte en países desarrollados, sólo precedido por infarto agudo del miocardio y cáncer, en tanto que el choque séptico se asocia en promedio a una mortalidad de 50% en los sujetos que lo desarrollan. En la mayor parte de los hospitales de la ciudad de México, la sepsis y el choque séptico son la primera causa de ingreso a una unidad de cuidados intensivos generales; también es causa del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda y disfunción orgánica múltiple.

FISIOPATOLOGIA

El choque no es sólo una disminución transitoria de la presión sanguínea, como es el caso del síncope o la hipotensión, por lo que no se habla de estado de choque, ya que este último carece de ello; tampoco es igual a la hipotensión controlada inducida por el anestesiólogo durante un acto quirúrgico, que produce bloqueo ganglionar, lo que permite un adecuado aporte de nutrientes a los tejidos. Por otra parte, es importante reconocer que revertir la hipotensión en un paciente no significa haber revertido el estado de choque. Este es más bien un problema agudo, con repercusión generalizada, que puede ser causa de disfunción y muerte celular, todo esto a consecuencia de un denominador común: la pérdida de la relación aporte/demanda de oxígeno a favor de esta última. Esto favorece una "deuda" progresiva de oxígeno a los tejidos; cuando esta última es grande, el haber normalizado la presión arterial no significa que el déficit esté corregido y por lo tanto que el paciente permanecerá durante su recuperación con hiperdinamia transitoria.

La característica fundamental en el choque es la deuda tisular de oxígeno ocasionada por aumento de la demanda frente a una relación del aporte

La manifestación común para todos los tipos de choque es la inadecuada circulación con menor flujo sanguíneo a los tejidos, lo que conduce a isquemia celular y de órganos, hipoxia y sus secuelas. Hay cuatro determinantes fundamentales de la circulación que inciden en el gasto cardíaco o el flujo sanguíneo: a) precarga; b) poscarga; c) contractilidad, y d) frecuencia cardíaca. Las alteraciones de estas determinantes pueden conducir a choque; por ejemplo, disminución importante de la precarga (choque hipovolémico), de la contractilidad cardíaca (choque cardiogénico) y la incapacidad para cubrir las demandas metabólicas por un proceso infeccioso con resistencias vasculares sistémicas disminuidas (choque séptico).

Independientemente de las causas, este desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno a favor de esta última conlleva a una deuda de oxígeno, la cual se correlaciona directamente con la gravedad del choque, que si no se corrige oportuna y adecuadamente puede conducir a estado de choque irreversible. Al existir hipoxia en el choque, el metabolismo celular aerobio productor de 38 moles de ATP por mol de glucosa utilizada se convierte en anaerobio con producción de sólo dos moles de ATP y dos de lactato, por lo que este último pudiera ser un fiel indicador de la gravedad del choque, por lo que se ha utilizado como valor pronóstico; cuando se eleva de 2 a 10 mmol/L se ha observado aumento 10 a 90% de la mortalidad.

El resultado del déficit de energía consiste en una serie de sucesos a nivel celular, como disminución del potencial transmembrana por alteración de la bomba de protones; formación de edema celular como consecuencia de acumulación de sodio intracelular, y salida de potasio y magnesio; acumulación de calcio por pérdida de su regulación, que posteriormente causa disfunción mitocondrial con disminución de la respiración mitocondrial y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. La presencia de edema mitocondrial implicado con acumulación de calcio y las anteriores alteraciones podrían

la lesión tisular ocasiona una respuesta inflamatoria en la que participan múltiples mediadores; esta respuesta puede llegar a ser deletérea

corresponder a la lesión celular irreversible. Por lo tanto se desencadena una serie de sucesos que pueden culminar en síndrome de disfunción orgánica múltiple, y los órganos más lábiles a la falta de oxígeno son los principalmente afectados.

Por otra parte, la lesión tisular en el paciente desencadena una respuesta inflamatoria en la que participan múltiples mediadores de inflamación (cuadros 187-1 y 187-2), respuesta que cuando es apropiada es benéfica, pero cuando es exagerada puede ser deletérea y ocasionar una reacción inflamatoria sistémica grave e incluso disfunción orgánica múltiple. Cuando la lesión es leve por lo general existe sólo una respuesta local, pero si el proceso inflamatorio se vuelve sistémico, puede haber participación de varios órganos, aparatos o sistemas, como cardiovascular, renal, pulmonar, gastrointestinal y hematológico, así como hepático y cerebral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico suele ser variable, producido fundamentalmente por las manifestaciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que a su vez es favorecido por los mediadores de la inflamación señalados en el cuadro 187-2, así como por las manifestaciones propias inherentes al tipo de estado de choque, aunado a los datos de los órganos con disfunción y los del padecimiento que desencadena el choque.

CLASIFICACIÓN

En el choque hipovolémico y cardiogénico existe hipodinamia y el distributivo se caracteriza por hiperdinamia

Existen múltiples clasificaciones del síndrome de choque, pero tal vez las más utilizadas sean la fisiopatológica, seguida por la etiológica (cuadros 187-3 y 187-4). La clasificación fisiopatológica lo agrupa en tres categorías y es ampliamente aceptada: a) choque hipovolémico; b) choque distributivo, y c) choque cardiogénico. La característica principal del síndrome de choque hipovolémico y cardiogénico es la hipodinamia, en donde la perfusión tisular está alterada por disminución crítica del gasto cardíaco, ya sea por retorno venoso inapropiado, depresión de la función miocárdica o por obstrucción del sistema vascular, respectivamente (para algunos esta última variedad se cataloga como choque obstructivo). El choque de tipo distributivo se caracteriza por presentar un estado hiperdinámico (en etapas iniciales), manifestado por un índice cardíaco normal o discretamente elevado y resistencias vasculares periféricas disminuidas; sin embargo, siempre en mayor o menor grado existe hipoperfusión debido a mala distribución del flujo sanguíneo, lo que aunado a un incremento importante de las demandas metabólicas existentes en estos pacientes traerá el consecuente desequilibrio de aporte/demanda de oxígeno tisular. El prototipo de este último es el choque séptico.

Invariablemente, en todos los tipos de choque en etapa terminal habrá el mismo patrón clínico: disminución de la temperatura, hipotensión, disfunción orgánica y alteraciones neurológicas, que pueden ser desde apatía y somnolencia hasta estado de coma.

Choque hipovolémico

Cuando hay pérdida de volumen entre 300 y 500 ml, y el sujeto se encuentra en posición supina, por lo general no ocurren efectos por esta pérdida (es más o menos la cantidad extraída de un donador para transfusión), pero cuando la pérdida de volumen es de 800 a 1 000 ml en forma aguda, suceden cambios profundos; pero si ésta es paulatina podría

Cuadro 187-1. Síndrome de reacción inflamatoria sistémica

Taquicardia > 90 latidos por minuto	Leucocitosis >12 000/mm ³
Taquipnea >20 respiraciones por minuto	En banda > 10%
Fiebre >38.3°C (rectal)	Leucopenia < 4 000/mm ³
Hipotermia < 35.5°C (rectal)	

Cuadro 187-2. Mediadores en el síndrome de choque

Citocinas	Leucocitos polimorfonucleares	Leucotrienos
Prostaglandinas	Radicales de oxígeno	Opsoninas
Complemento	Moléculas de adhesión	Tromboxano A2
Complejos inmunitarios	Factores endoteliales	Oxido nítrico
Factores de coagulación	Factores intracelulares	Endorfinas
Proteasas	Histamina, serotonina	

sólo significar hipotensión postural. No obstante, cuando varía de 1 000 a 1 500 ml, invariablemente aparecen manifestaciones de choque; el menor volumen sanguíneo circulante por una baja del retorno venoso disminuye el gasto cardíaco y se desencadena una serie de mecanismos compensadores, especialmente activación de una respuesta neurohumoral que favorece la movilización de líquido al lecho vascular, así como la redistribución de flujo a órganos vitales.

La hipotensión también estimula el centro vasomotor medular, los barorreceptores aórtico y carotídeo, así como mecanorreceptores de aurícula derecha, que activan una respuesta simpática y producen vasoconstricción arterial, arteriolar precapilar y venosa. Esto sucede para mejorar la frecuencia cardíaca y el inotropismo, para tratar de mantener la presión arterial, y al mismo tiempo para tratar de redistribuir el flujo sanguíneo mediante vasoconstricción en vasos de capacitancia, como el lecho esplácnico, de donde se pueden obtener 500 a 1 000 ml de sangre. Asimismo, se libera la hormona antidiurética que favorece la retención de agua por el riñón. También ocurre mayor secreción de ACTH, que a su vez estimula la liberación de cortisol; por otra parte, la disminución del flujo sanguíneo renal estimula al aparato yuxtaglomerular, activa el eje renina-angiotensina-aldosterona, lo que favorece la retención de agua y aumenta las resistencias vasculares sistémicas.

Simultáneamente, el hipotálamo produce beta-endorfinas, que causarán una sensación de bienestar y favorecerán la liberación de hormona antidiurética. La activación de los receptores opiáceos puede producir hipotensión, aunque no se sabe cuál es el mecanismo. De manera paralela se establece una respuesta metabólica, en la cual las catecolaminas liberadas tienen efecto antagónico con la insulina, y disminuyen la secreción de insulina y su efecto periférico. También se liberan glucocorticoides que promueven la glucogenólisis, con disminución de la disponibilidad de insulina y por tanto surge la hiperglucemia.

Como la disponibilidad de oxígeno está disminuida, la hipoperfusión predispone a metabolismo anaeróbico y producción de ácido láctico, lo que inhibe la gluconeogénesis y limita el sustrato para la producción de energía celular. La célula depende de lipólisis y autodigestión de proteínas intracelulares para producir energía; inicialmente los aminoácidos de cadena ramificada y cuerpos cetónicos serán fuente alterna de energía. Sin embargo, en ausencia de oxígeno éstos también se vuelven ineficientes, lo cual deriva a hipertigliceridemia y aumento de ácido beta-hidroxibutírico y acetoacetato, así como cambios en la concentración de aminoácidos.

La hipotensión arterial estimula el centro vasomotor medular, los barorreceptores aórtico y carotídeo, lo mismo que los mecanorreceptores de la aurícula derecha que producen una respuesta simpática que conduce a vasoconstricción arterial, arteriolar precapilar y venosa

Choque séptico

Es la causa más frecuente de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos generales, aunque ha disminuido (alrededor de 40 a 50%) en hospitales de tercer nivel. Los gérmenes que pueden ocasionarlo son agentes gramnegativos, grampositivos, virus y hongos. Los factores predisponentes para este tipo de choque se señalan en el cuadro 187-5.

Al síndrome de reacción inflamatoria sistémica producido por un proceso infeccioso se le conoce como sepsis

Cuadro 187-3. Clasificación etiológica del síndrome de choque

Anafiláctico	Neurógeno	Cardiígeno
Séptico	Hemorrágico	Endocrino
Hipovolémico	Obstructivo	

Cuadro 187-4. Clasificación fisiopatológica del síndrome de choque

I. Choque hipovolémico	III. Choque cardiogénico
1. Hemorrágico	1. Insuficiencia ventricular primaria
2. No hemorrágico	a. Infarto del miocardio extenso
a. Quemaduras	b. Valvulopatías
b. Pancreatitis	c. Miocardiopatías
c. Gastroenteritis	d. Aneurisma ventricular
d. Obstrucción intestinal	e. Confusión miocárdica
e. Deshidratación grave	f. Sistema de conducción
f. Tercer espacio	2. Insuficiencia ventricular secundaria
g. Peritonitis	a. Embolia pulmonar
h. Diuresis osmótica	b. Taponamiento
i. Insolación	c. Neumotorax a tensión
j. Otros	d. Pericarditis constrictiva
II. Choque distributivo	e. Hipertensión pulmonar grave
1. Séptico	f. Aneurisma disecante de la aorta
2. Neurógeno	
3. Anafiláctico	
4. Farmacológico	

Cuando la sepsis se relaciona con disfunción de órganos o hipotensión que responde a la administración de líquidos se cataloga como sepsis grave

La presencia de hipotensión refractaria al tratamiento con líquidos y que amerita vasopresores para mantener la presión arterial en un paciente con manifestaciones de sepsis se denomina choque séptico

Los gérmenes gramnegativos son los agentes más frecuentes y *E. coli* ocupa el primer lugar. En el último decenio se ha observado un incremento importante de infecciones por hongos, sobre todo *Candida albicans*. Se utiliza el término sepsis para identificar las manifestaciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (consecuencia de la liberación de múltiples mediadores de inflamación) (cuadro 187-2) producidas por un proceso infeccioso. En otras palabras, sepsis grave es la respuesta sistémica a una infección (cuadro 187-6) cuando hay manifestaciones de hipoperfusión de órganos o hipotensión que responde a manejo con restitución de líquidos. Cuando se requiere la administración de vasopresores para mantener la presión arterial se denomina choque séptico.

El choque por gérmenes gramnegativos es el más estudiado, y la producción de mediadores se ha relacionado con la liberación de la endotoxina y su lipopolisacárido, un componente externo de la membrana bacteriana. Esta sustancia se ha correlacionado con la gravedad de la sepsis; por lo contrario, la presencia de anticuerpos contra la endotoxina ha mejorado la supervivencia en modelos experimentales, no así en estudios clínicos. La endotoxina está compuesta de una cadena lateral de oligosacárido, una central de polisacárido y el lípido A. Este es el componente más tóxico y se sabe que activa al complemento a través de la vía fibrinolítica o también produce activación de los neutrófilos y los macrófagos, los que a su vez estimulan la producción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral y la interleucina-1 (IL-1). Así se amplía la respuesta sistémica a la infección, y las citocinas estimulan los neutrófilos, las células endoteliales, las plaquetas, la liberación de endorfinas, el factor de relajación derivado del endotelio (óxido nítrico), los eicosanoides, así como otros mediadores plasmáticos y celulares.

Las manifestaciones clínicas son variables, y la presencia de fiebre se ha relacionado con la liberación de citocinas, como IL-1 y factor de necrosis tumoral, que actúan a nivel central estimulando el hipotálamo. Con cierta frecuencia también se puede encontrar hipotermia, aunque ésta se relaciona con pacientes más graves (debilitados por enfermedades crónicas, en extremos de la vida, desnutridos, etc.) y es un dato de mal

Cuadro 187-5. Factores predisponentes de choque séptico

Edad avanzada	Cirrosis
Tratamiento inmunosupresor	Uso de antimicrobianos de amplio espectro
Diabetes mellitus	Pérdida de las barreras de defensa natural
Enfermedades inmunosupresoras	(catéteres, quemaduras, cirugía, etc.)
Quimioterapia	

Cuadro 187-6. Sepsis grave; síndrome de reacción inflamatoria sistémica más datos de hipoperfusión a órganos

Hipoxemia: $\text{PaO}_2 < 75 \text{ mmHg}$ respirando una FiO_2 a 21%
Oliguria: 30 ml/h o 0.5 ml/kg/h al menos durante dos horas
Elevación de lactato
Alteraciones mentales
También en hipotensión que responde al tratamiento con líquidos

pronóstico. En etapa inicial estos pacientes cursan con un estado hiperdinámico; aun antes de presentar hipotensión arterial tienen la fracción de expulsión disminuida, lo que se atribuye al factor depresor del miocardio liberado en la sepsis. Es común la oliguria debido a que la distribución del flujo sanguíneo está alterada y diferentes órganos sufren isquemia, entre ellos el riñón. Es frecuente encontrar leucocitosis con desviación a la izquierda y trombocitopenia debido a activación de las vías de la coagulación, con presencia de agregados de fibrina y plaquetas capilares.

Al haber activación de la fracción C5 del complemento se han encontrado datos de coagulación intravascular diseminada, la cual en ocasiones sólo es evidente mediante exámenes especiales de laboratorio, y en estados avanzados manifiesta un cuadro florido. El paciente puede cursar con manifestaciones de hiperdinamia en la fase inicial y datos francos de hipodinamia en las etapas terminales.

Según Siegel, el estado séptico puede dividirse en cuatro etapas: 1) etapa A, con gasto cardíaco normal o aumentado de manera discreta; la resistencia vascular periférica está moderadamente disminuida; existe presión arterial normal, lactato normal y ligero aumento del consumo de oxígeno, lo que denota un estado hiperdinámico; también hay mayor pérdida de nitrógeno urinario; 2) etapa B, que se manifiesta por gasto cardíaco muy aumentado (entre 25 y 100%), resistencia vascular periférica bastante disminuida, presión arterial aún normal y lactato que empieza a elevarse debido a que el consumo de oxígeno no se incrementa en la proporción que el estado hipermetabólico; el balance nitrogenado se vuelve muy negativo; 3) etapa C, que es el inicio de descompensación, por lo que el gasto cardíaco comienza a descender de normal a ligeramente aumentado; la resistencia vascular periférica es bastante menor y hay datos francos de choque con hipotensión arterial y notorio aumento de los niveles de lactato; es la etapa clásica del estado de choque séptico; 4) etapa D, caracterizada por gasto cardíaco disminuido, aumento de las resistencias vasculares periféricas, hipotensión grave y mayor elevación de lactato; representa la evidente evolución a insuficiencia cardíaca congestiva debido al proceso séptico; el paciente está hipotérmico y con manifestaciones del denominado choque frío.

El choque séptico se divide en cuatro etapas: A, en la que el gasto cardíaco es normal o discretamente aumentado y la resistencia periférica disminuida; B, con gasto cardíaco muy aumentado y resistencia periférica muy disminuida; C, en la que se inicia descompensación por disminuir el gasto cardíaco con resistencia periférica disminuida, y D, con gasto cardíaco disminuido y resistencia aumentada

Choque cardiogénico

Puede ser consecuencia de insuficiencia ventricular intrínseca o de factores externos. El prototipo del primer grupo es la cardiopatía isquémica. Se define ampliamente como cualquier circunstancia en la cual la circulación y la perfusión de órganos vitales es insuficiente a pesar de presiones elevadas de llenado ventricular. Puede deberse a problemas primarios o secundarios (cuadro 187-3). La disfunción ventricular primaria indistintamente es izquierda o derecha. En esta última aumenta la presión telediastólica del ventrículo derecho, desplaza al tabique y disminuye la distensibilidad ventricular izquierda con su consecuente disfunción (fenómeno de interdependencia ventricular).

Cuando la disfunción es secundaria incluye problemas con aumento de la precarga, taponamiento, altos niveles de presión positiva al final de la espiración (PEEP) o embolia pulmonar, entre otros. A este tipo de choque algunos lo denominan choque obstructivo (cuadro 187-3). El choque cardiogénico puede ser consecuencia de alteración en cualquiera de los determinantes del gasto cardíaco; por ejemplo, la precarga elevada puede producir insuficiencia cardíaca congestiva; la disminuida, como en el taponamiento, impide el llenado ventricular. Por otro lado, la alteración de la contractilidad (la causa más frecuente de este tipo de choque), como puede ocurrir en el infarto miocárdico, las

miocardiopatías, los aneurismas, etc., disminuye la fracción de expulsión ventricular y aumenta la presión telediastólica en forma progresiva. La frecuencia cardíaca también puede ocasionar este tipo de choque, pues cuando se eleva por arriba de 160 a 180 latidos/mln se acorta el tiempo de llenado diastólico, lo que disminuye el volumen sistólico y el gasto cardíaco. Las bradicardias extremas también pueden asociarse a gasto cardíaco disminuido. La elevación brusca de la poscarga puede producir dilatación ventricular e insuficiencia, como sucede en el aneurisma disecante de la aorta. Después se inicia una serie de mecanismos compensadores semejantes a los presentados en el choque hipovolémico, y la consecuente disfunción celular y orgánica también es semejante.

TRATAMIENTO

Todo paciente en estado de choque requiere tratamiento oportuno y adecuado en una unidad de cuidados intensivos, donde la meta primaria es el tratamiento por prioridades

Todo paciente en estado de choque requiere tratamiento oportuno y adecuado en una unidad de cuidados intensivos, donde la meta primaria es el tratamiento por prioridades: a) reanimación; b) diagnóstico y tratamiento de la causa subyacente; c) terapéutica para disminuir la respuesta sistémica, y d) apoyo a los órganos con disfunción, y apoyo metabólico y nutricio, sin olvidar que la vigilancia por penetración es universalmente aceptada como el estándar de oro en este tipo de enfermos.

Es prioritario mantener una vía respiratoria permeable, así como una adecuada ventilación, seguida de reanimación apropiada del volumen intravascular cuando haya hipovolemia, como en caso de choque hipovolémico y distributivo. Para ello es necesario mantener una presión capilar pulmonar entre 12 y 18 mmHg de acuerdo con el tipo de choque; si existe lesión pulmonar se prefieren presiones alrededor de 12 mmHg. El tipo de líquidos que se han de administrar sigue siendo controvertido, pero al parecer no hay superioridad en cuanto a resultados, por lo que se recomienda utilizar el más accesible y con el que se tenga mejor experiencia, poniendo en la balanza costo-beneficio. Al parecer no se ha observado superioridad de coloides sobre cristaloides según los resultados. Simultáneamente se corregirá la causa que originó el choque (en caso de choque hemorrágico, inhibir el sangrado mediante compresión, cirugía, fármacos, etc.).

Una vez diagnosticada la causa se busca eliminarla mediante manejo adecuado, como drenar un absceso, realizar intervención quirúrgica, administrar un esquema antimicrobiano de acuerdo con el germen que se sospeche según su localización, tomando en consideración la flora hospitalaria y su sensibilidad, así como otras causas. Si se trata de choque cardiogénico secundario se eliminará la causa que lo precipita; por ejemplo, corregir neumotorax a tensión, realizar pericardiocentesis, corregir el aneurisma disecante de la aorta, controlar la hipertensión pulmonar; en caso de choque primario, tratar con inotrópicos, emplear balón de contrapulsación aórtica, corregir la valvulopatía, etcétera.

Independientemente del tipo de choque, es importante mantener el índice cardíaco, el suministro de oxígeno y el consumo de oxígeno en límites aceptables dentro de lo normal

Independientemente del tipo de choque, es importante tratar de mantener el índice cardíaco (IC), el suministro de oxígeno (SO_2) y el consumo de oxígeno (VO_2) en límites aceptables dentro de lo normal, ya que al parecer tampoco se han demostrado ventajas en cuanto al uso de valores supranormales para disminuir el riesgo de síndrome de disfunción orgánica múltiple.

Para mejorar el SO_2 hay que actuar sobre las variables que lo pueden modificar ($SO_2 = IC \times CaO_2 \times 10$), donde CaO_2 es el contenido arterial de oxígeno que se obtiene del producto de Hb $\times$ sat art $O_2 \times 1.36 + (PaO_2 \times 0.0031)$ (0.0031 es el cociente de disolución de oxígeno en plasma); por ello, las únicas variables sobre las que se puede actuar son aumentando la hemoglobina y mejorando la saturación de oxígeno. Se recomienda mantener la Hb alrededor de 10 g (cifras mayores pueden aumentar la viscosidad sanguínea y disminuir el flujo a órganos), mejorar la saturación de oxígeno y aumentar el gasto cardíaco optimizando la presión capilar pulmonar, y si es necesario administrar fármacos que mejoren el inotropismo cardíaco. En caso de pacientes con datos de estrés grave se pudiera requerir un mayor índice cardíaco, así como suministro y consumo de oxígeno.

Para disminuir la respuesta sistémica, en primer lugar se tratará de eliminar o controlar la causa precipitante. También se ha intentado usar anticuerpos monoclonales, anticitocinas, antioxidantes y hemorreológicos a fin de disminuir el daño celular y

el riesgo de perpetuar la reacción inflamatoria; sin embargo, hasta el momento en estudios clínicos los resultados son poco alentadores, a diferencia de lo que sucede en los modelos experimentales. Por último, en cuanto al apoyo a órganos, se debe otorgar: ventilación mecánica, hemodiálisis, inotrópicos y balón de contrapulsación aórtica, según sea necesario. Además, invariablemente se debe proporcionar un adecuado apoyo metabólico y nutricio de acuerdo con cada enfermedad.

Se considera que la reanimación ha sido apropiada y completa cuando la deuda de oxígeno ha sido pagada, la acidosis láctica eliminada y el metabolismo aeróbico restaurado.

Se considera que la reanimación ha sido apropiada y completa cuando la deuda de oxígeno ha sido pagada, la acidosis láctica eliminada y el metabolismo aeróbico restaurado

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bone R, Balk R, Cerra F, et al. Definitions for sepsis and organ failure guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Chest 1992; 101:1644.
- Chang M. Monitoring of the critically injured patient. New Horizons 1999;7:35.
- Mattox K, Brundage S, Hirsberg A. Initial resuscitation. New Horizons 1999;7:4.
- Peitzman A. Hypovolemic shock. En: Pinsky M, Dhainaut JF (ed). Pathophysiologic Foundations of Critical Care. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993;161.
- Porter J, Ivatury R. In search of the optimal points of resuscitation in trauma patients: A review. J Trauma 1998;44:908.
- Rackow E, Astiz M. Circulatory shock. Crit Care Clin 1993;9(2).
- Shoemaker W, Peitzman A, Bellamy R, et al. Resuscitation from severe hemorrhage. Crit Care Med 1996;24:12S.

188 ■ Abdomen agudo

*Antonio González Chávez
Judith Delgado Yépez
Graciela E. Alexanderson Rosas*

DEFINICIÓN

El síndrome abdominal agudo es un conjunto de síntomas y signos propios de una lesión abdominal, de evolución rápida, pronóstico grave y que por lo regular requieren solución urgente. Aunque el tratamiento quirúrgico es la regla en la mayor parte de los casos, existen otras enfermedades abdominales y extraabdominales que cursan con manifestaciones clínicas similares y que son motivo de tratamiento médico.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

No se conocen datos precisos en México; sin embargo, en un estudio de 1 119 pacientes admitidos en un servicio de urgencias por dolor abdominal, en el cual se estableció la sospecha de abdomen agudo, se presentaron los siguientes datos:

- Se estableció el diagnóstico de dolor abdominal específico en 415 (35%), lo que motivó estancia prolongada; apendicitis aguda en 200 (17%), y obstrucción intestinal en 176 (15%).
- El mayor número de admisiones fue en los grupos de edad de 10 a 29 años (31%) y de 60 a 79 años (29%).
- En 551 pacientes se requirió cirugía de urgencia (47%).
- En 16% se realizó apendicectomía innecesaria.

Cuadro 188-1. Lesiones intraabdominales que necesitan cirugía

1. Apendicitis aguda	6. Rotura de cuerpo lúteo, quiste ovárico, divertículo, traumatismo visceral; aneurismas aortoabdominal, esplénico y hepático
2. Estrangulación aguda de hernia de pared o de asa intestinal por bridas o adherencias con obstrucción, hernia hiatal o diafragmática	7. Oclusión vascular mesentérica
3. Perforación de viscera hueca	8. Embolia en la bifurcación aórtica
4. Colecistitis aguda y pícolecisto	9. Infarto intestinal o epiploico
5. Torsión de quiste ovárico, quiste fibroide, epipión, divertículo de Meckel	10. Perforación por cuerpo extraño
	11. Absceso hepático amibiano

- La mortalidad perioperatoria fue de 8%, y más elevada en pacientes mayores de 60 años de edad (20% en sujetos de más de 80 años).
- La mortalidad perioperatoria por rotura de aneurisma aortoabdominal fue de 23%, por úlcera péptica perforada de 16%, y por resección colónica de 14 por ciento.

CAUSAS Y CLASIFICACIÓN

Las causas son diversas y se simplifican de acuerdo con la siguiente clasificación:

- I. Lesiones intraabdominales inflamatorias agudas que pueden dar lugar a peritonitis y que por lo general necesitan cirugía urgente (cuadro 188-1).
- II. Enfermedades ginecológicas que pueden dar lugar a irritación peritoneal en la pelvis y que necesitan cirugía urgente (cuadro 188-2).
- III. Causas de abdomen agudo que no requieren intervención urgente (cuadro 188-3).
- IV. Enfermedades médicas que simulan abdomen agudo (cuadro 188-4).
- V. En enfermos que cursan con inmunodeficiencias, las causas de abdomen agudo pueden ser diferentes (cuadro 188-5).
- VI. El traumatismo abdominal, el retroperitoneal o el torácico puede cursar con síndrome abdominal agudo cuando existe lesión de estructuras vasculares, de viscera hueca o no la hay.

FISIOPATOLOGIA

El desequilibrio hidroelectrolítico puede ser considerable

En algunos casos, el desequilibrio hidroelectrolítico es de tal magnitud que disminuye drásticamente el volumen circulatorio y ocasiona alteraciones hemodinámicas graves, como choque hipovolémico, lo cual puede desencadenar insuficiencia renal aguda pre-renal por disminución del flujo sanguíneo renal, y por consiguiente caída de la filtración glomerular. Esto se puede sospechar cuando la osmolaridad urinaria es mayor de 500 miliosmoles y la concentración de sodio urinario menor de 20 meq/litro.

La peritonitis y la sepsis son las complicaciones más frecuentes

La peritonitis y la sepsis son las complicaciones más frecuentes y pueden causar la muerte al paciente con abdomen agudo. Si se encuentra una lesión que favorece la entrada de microorganismos patógenos, se produce una respuesta inflamatoria inmediata inespecífica en la cavidad peritoneal, y se libera histamina y prostaglandinas de las células cebadas y macrófagos. Así se origina vasodilatación y aumento de la permeabilidad de los vasos peritoneales, lo que va seguido de un exudado con grandes cantidades de líquido rico en fibrina, complemento, inmunoglobulinas y factores de la coagula-

Cuadro 188-2. Enfermedades ginecológicas que requieren cirugía urgente

1. Embarazo ectópico	6. Torsión de anexos uterinos
2. Quiste folicular hemorrágico	7. Salpingooforitis
3. Rotura de quiste ovárico	8. Rotura uterina
4. Torsión de quiste ovárico	9. Desgarros cervicales y uterinos
5. Torsión de tumor ovárico	

Cuadro 188-3. Causas de abdomen agudo que no requieren intervención quirúrgica

1. Pancreatitis aguda	6. Vasculitis
2. Gastritis aguda	7. Poliserositis familiar recurrente
3. Hepatitis aguda	8. Hemorragia retroperitoneal
4. Enfermedad inflamatoria pélvica	9. Enfermedad inflamatoria intestinal
5. Ovulación dolorosa	10. Megacolon tóxico

ción. Durante las primeras cuatro a seis horas hay afluencia de neutrófilos debido a la generación de quimiotoxinas, como el leucotrieno B₄ y la activación de C5a, y de macrófagos para limitar la infección. Después del inicio de la respuesta inflamatoria, los linfáticos diafragmáticos aumentan de tamaño y permeabilidad. El fracaso de estos mecanismos para eliminar los microorganismos patógenos culmina con el desarrollo de una infección peritoneal.

El paso de bacterias al torrente circulatorio induce una respuesta inflamatoria sistémica que con el tiempo puede culminar en la muerte del paciente por choque séptico y disfunción orgánica múltiple.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNOSTICO

En el cuadro clínico destaca el dolor y el paciente cursa con desequilibrio hidroelectrolítico debido a: 1) pérdida por hemorragia, diarrea, vómito, sondas, drenajes, aspiración o fistulas; 2) deficiencia o incapacidad de digestión, y c) secuestro de líquidos en tejidos traumatizados o inflamados, o en la luz intestinal.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se basa en la historia; no hay sustitutivo alguno de la experiencia clínica para el diagnóstico de abdomen agudo. La obtención de los datos proporcionados por el paciente, la identificación de los datos físicos y la realización de los estudios paraclínicos adecuados con interpretación lógica y rápida son la base para el establecimiento de un juicio suficiente para la toma de decisiones en relación con el tratamiento.

Los síntomas deben ser valorados en forma cuidadosa, ya que varían en presencia e intensidad desde leves a intensos y de inicio súbito o de instalación progresiva. Las repercusiones son variables: quizá no las haya o son de tal magnitud que conducen al enfermo al estado de choque.

Es de vital importancia la valoración cuidadosa de la semiología del dolor, así como el sitio de inicio, aunque no indica siempre que en ese lugar se haya originado el problema, ya que puede ser una referencia o un reflejo habitual del mismo.

Los impulsos dolorosos de las visceras abdominales altas llegan a la médula espinal por los segmentos torácicos séptimo y octavo, y el paciente los percibe en el epigastrio. El dolor que se inicia en el segmento del intestino comprendido entre el ángulo de Treitz y el ángulo hepático del colon llega a los segmentos torácicos IX y X y se percibe alrededor de la cicatriz umbilical; cuando el dolor se origina en órganos pélvicos llega a la médula espinal por los segmentos XI, XII y I lumbar, y se localiza en el área suprapúbica.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico

Cuadro 188-4. Enfermedades que simulan abdomen agudo

1. Lesiones cardiovasculares	2. Lesiones torácicas	3. Otras
Infarto del miocardio	Neumonía	Cetoacidosis diabética
Embolia renal o esplénica	Pleuritis diafragmática	Aracnoidismo
Pericarditis aguda	Infarto pulmonar	Porfiria
Hígado congestivo	Mediastinos aguda	Púrpura de Henoch-Schönlein
		Saturismo agudo
		Hiperlipidemia
		Fármacos
		Infección por <i>Yersinia</i>
		Litiasis ureteral

Cuadro 188-5. Causas de abdomen agudo en pacientes con inmunodeficiencia

1. Relacionadas con inmunodeficiencia	2. Las comunes en cualquier individuo
Enterocolitis neutropénica	Apenaicitis
Infección por citomegalovirus	Colecistitis aguda
	Diverticulitis
	Úlcera péptica perforada

En el dolor visceral puro su ubicación no está bien definida; si el peritoneo es afectado, el dolor se agudiza y tiende a localizarse en la pared abdominal cercana al órgano afectado; así, por ejemplo, el dolor de la apendicitis se inicia en epigastrio y se localiza en la fosa iliaca derecha; no se debe olvidar que el dolor en este sitio puede ser causado por ileítis, salpingitis y divertículo de Meckel. Se deben investigar las irradiaciones del dolor, pues en algunos casos esto orienta hacia el órgano afectado; por ejemplo, la irritación de la cara inferior del diafragma puede producir dolor en el hombro; el dolor de la colecistitis aguda se irradia a la escápula derecha, y en la torsión del quiste de ovario el dolor se irradia a la cara anterior del muslo.

La descripción del tipo de dolor sirve de orientación; es decir, si es sordo y mal localizado se correlaciona con estructuras profundas; si es agudo, punzante o quemante, señala estructuras más superficiales; si es cólico e intermitente, con exacerbaciones periódicas, sugiere obstrucción intestinal; el dolor que se inicia bruscamente, y es intenso y constante, puede deberse a rotura de un tejido (perforación intestinal, aneurisma disecante o roto). Conviene conocer las modificaciones que tiene el dolor, y en especial qué lo aumenta o lo disminuye.

La fiebre suele acompañar al abdomen agudo, rara vez es muy alta, y la elevación es mayor en enfermedades infecciosas renales o pulmonares.

En la inspección general se busca ictericia, deshidratación o aspecto toxicoinfeccioso; se deben registrar la temperatura y los signos vitales. En el abdomen se busca distensión, asas intestinales visibles, masas, pulsaciones anómalas, cicatrices de cirugías y equimosis.

La información diagnóstica más importante surge de la palpación del abdomen, mediante la cual se busca ausencia de reflejos musculocutáneos, hiperestesia, hiperbaralgia y defensa muscular (ocasionada por contacto del peritoneo parietal con el órgano inflamado); rigidez de los músculos abdominales (vientre en madera), que puede ser generalizada o localizada en la porción de la pared abdominal que recubre un área de peritonitis generalizada. Se debe hacer diagnóstico diferencial con crisis tabéticas y aracnoidismo, ambas enfermedades no quirúrgicas que suelen cursar con rigidez abdominal generalizada.

La defensa muscular puede fallar en el anciano y en pacientes que toman corticosteroides. El dolor a la descompresión es causado por movimiento brusco del peritoneo que se localiza en el área afectada.

Hay otros signos dolorosos que sugieren la causa específica de un abdomen agudo, como el signo de Murphy para colecistitis aguda, psoas iliaco y obturador, y el signo de Von Blumberg para apendicitis. El aire debajo del diafragma en la perforación de viscera hueca borra la matidez hepática (signo de Jauvert). A la auscultación se puede detectar silencio abdominal que significa parálisis de la musculatura lisa intestinal.

El estudio debe completarse con exploración de anillos hemlerios, tacto rectal y tacto vaginal.

Pese a todos los avances tecnológicos, la anamnesis y el examen físico siguen siendo las herramientas más importantes en la evaluación inicial del paciente que refiere dolor abdominal, ya que la información obtenida permite el diagnóstico definitivo o una mejor evaluación directa.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Los procedimientos de laboratorio y gabinete deben individualizarse de acuerdo con la enfermedad sospechada y con los recursos del medio hospitalario; se deben realizar los exámenes de laboratorio señalados en el cuadro 188-6.

La fiebre suele acompañar al abdomen agudo y por lo general no es muy elevada; es mayor en caso de infecciones renales o pulmonares

La palpación del abdomen es fundamental; son parte del síndrome la hiperestesia, la hiperbaralgia y la resistencia muscular

La defensa muscular puede faltar en el anciano

Pese a todos los avances tecnológicos, la anamnesis y el examen físico siguen siendo las herramientas más importantes en la evaluación inicial del paciente que refiere dolor abdominal

Cuadro 188-6. Estudios de laboratorio en el síndrome de abdomen agudo

Biometría hemática	Electrolitos séricos	Grupo sanguíneo y Rh
Examen general de orina	Pruebas de coagulación	Pruebas cruzadas
Química sanguínea		

En el examen general de orina, la glucosuria, la cetonuria, la hiperglucemia y la disminución del contenido de CO_2 pueden sugerir cetoacidosis diabética, en tanto que la hematuria evidente o microscópica hace sospechar litiasis renal, ureteral o vesical.

El recuento de leucocitos suele tener valor diagnóstico; en la peritonitis se observan con mayor frecuencia cifras entre 12 000 y 20 000/mm³, aunque es posible que en la fase temprana no haya leucocitosis. En la infección intraabdominal grave o el infarto intestinal suele haber valores por arriba de 20 000/mm³. En ancianos y pacientes debilitados se observa desviación a la izquierda o un aumento de polimorfonucleares.

En la infección intraabdominal grave suelen afectarse el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina, con disminución de la cuenta de plaquetas.

Las determinaciones de glucosa, urea, creatinina, electrolitos séricos y gasometría se utilizan para el diagnóstico y tratamiento de la cetoacidosis diabética, la uremia y otras anomalías metabólicas. Se recomienda realizar determinaciones de amilasa sérica si se sospecha pancreatitis o colecistitis aguda, en cólicos biliares intensos, cuando hay dolor abdominal agudo intenso de origen no determinado o si el paciente ingresa en estado de choque, a fin de confirmar o excluir una pancreatitis. Este estudio tiene sus limitaciones, ya que en muchas enfermedades abdominales agudas que no son pancreatitis hay elevación de la amilasa sérica. La prueba es más específica cuando se determina la isoamilasa pancreática.

El valor del electrocardiograma en las urgencias abdominales es excluir infarto del miocardio, pericarditis o detectar cambios por desequilibrio hidroelectrolítico.

La introducción de nuevas técnicas de imagen representa un desafío sobre estudios que se consideran de primera línea; sin embargo, se recomienda utilizar primero los más sencillos y posteriormente los más sofisticados.

Para el diagnóstico del síndrome de abdomen agudo pueden requerirse una serie de estudios radiológicos, como los descritos en el cuadro 188-7.

El estudio se inicia mediante radiografía simple, ya que la información obtenida muchas veces es la clave del diagnóstico preciso, aunque en algunas ocasiones se recurrirá a los otros métodos diagnósticos.

El ultrasonido y la tomografía axial computada ofrecen muchas posibilidades para afinar el diagnóstico. Aunque la resonancia magnética tiene alta sensibilidad, su especificidad es reducida en los procesos abdominales y prácticamente no tiene aplicación en el síndrome abdominal agudo. La decisión de esperar para realizar estudios como los mencionados con el fin de precisar el diagnóstico etiológico a pesar de tiempo y mayor costo económico, o efectuar una intervención quirúrgica con un firme diagnóstico sindromático y un parcial diagnóstico etiológico, depende de varias situaciones. Si se tienen datos clínicos y paraclínicos suficientes para apoyar la necesidad de cirugía es mejor proceder a ella, y la realización de estudios más elaborados se dejará para los casos en que la sospecha diagnóstica se acerque más a un proceso de solución médica y no quirúrgica.

El estudio se inicia con telerradiografía de tórax y placa simple de abdomen en posiciones de decúbito dorsal y bipedestación. La telerradiografía de tórax permite

El valor del electrocardiograma es eliminar el diagnóstico de infarto del miocardio en caso de duda clínica

Cuadro 188-7. Estudios radiográficos útiles en el síndrome de abdomen agudo

Radiografía convencional	Estudios especiales
Estudios simples	Ultrasonido
Estudios de contraste	Tomografía axial computada
	Tomografía helicoidal
	Resonancia magnética

Cuadro 188-8. Signos de perforación de viscera hueca

Presencia de aire libre en cavidad	Identificación de pared gástrica o intestinal
Aire subdiafragmático	Observación de ligamento falciforme en placa de decúbito

evaluar el estado pulmonar y la silueta cardiaca, y puede mostrar algún proceso pleural o pulmonar que se manifieste clínicamente como abdomen agudo; en este caso se complementa con proyecciones laterales y oblicuas. La placa simple de abdomen es clave en estos pacientes; en decúbito dorsal se observan asas del intestino delgado dilatadas con gas en su interior y formación de niveles en posición de pie, así como para evaluar manifestaciones de perforación de viscera hueca (cuadro 188-8). La localización en alguna área específica podrá orientar a una enfermedad específica, como apendicitis, colecistitis y pancreatitis.

En caso de oclusión intestinal simple, es importante la falta de aire en colon, signo que se manifiesta después de cuatro a seis horas de ocurrido el cierre. La presencia de aire en colon significa que el cuadro tiene menos de cuatro horas de haber iniciado y no ha habido tiempo para que el peristaltismo vacíe el colon, o que la oclusión se haya complicado y exista íleo reflejo (cuadro 188-9).

Cuando el aire es escaso, el paciente debe permanecer de pie 20 minutos antes de realizar el estudio para dar tiempo a que el aire ascienda y se sitúe por debajo del diafragma; la mínima cantidad de aire detectable de esta manera es de 1 cm³ si el sitio de la perforación está en contacto con el retroperitoneo (duodeno, recto). El gas se observa delineando el riñón derecho, sobre el polo superior, formando con el borde hepático el signo de coma invertida. El ultrasonido es útil para el estudio del páncreas, pero la presencia de gas intestinal puede dificultar su uso.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La evaluación radiológica es importante en la realización del diagnóstico diferencial y el diagnóstico de trastornos que requieren cirugía inmediata

En ocasiones, a pesar de los recursos anteriores es difícil precisar la causa del abdomen agudo, por lo que a veces está justificado someter a laparotomía exploradora a los pacientes para establecer un diagnóstico preciso. Es indudable que se tendrán que descartar todos aquellos padecimientos agudos que no son quirúrgicos y los que simulan abdomen agudo para evitar conductas terapéuticas erróneas.

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico del abdomen agudo implica una gran responsabilidad y trabajo en equipo entre el internista y el cirujano.

Si está indicada la cirugía se deben seguir las medidas preoperatorias ordinarias de reanimación, como sustitución de volumen, corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, aspiración nasogástrica para la descompresión de visceras distendidas y las medidas oportunas para evitar o tratar la infección. Se recomienda no administrar antibióticos ni analgésicos sino hasta tener un diagnóstico de presunción o la decisión con respecto de la cirugía. Luego de corregidas estas circunstancias se realiza la intervención quirúrgica, que será específica para cada padecimiento subyacente.

Cuadro 188-9. Signos de oclusión intestinal

Asas dilatadas con formación de niveles en posición de pie
Niveles a distintas alturas (signo de la escalera)
Según el nivel de obstrucción es la cantidad de asas dilatadas
Ausencia de gas en colon
Seudotumor o grano de café cuando existe hernia interna
Asa fija y nivel por arriba del agujero obturador en presencia de hernia inguinal estrangulada.]

PRONOSTICO

Depende de la naturaleza del padecimiento, tiempo de evolución, edad del paciente, enfermedades subyacentes, certeza diagnóstica y complicaciones transoperatorias o posoperatorias; con intervención quirúrgica inmediata en los casos indicados, la mortalidad es baja y el paciente suele recuperarse de manera rápida y completa.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Gupta H, Dupuy D. Advances in imaging of the acute abdomen. *Surg Clin North Am* 1997;77:1245.
 Navez B, D'Udekem Y, Cambier E, et al. Laparoscopy for management of nontraumatic acute abdomen. *World J Surg* 1995; 19:382.
 Roben E, Mindelzum R, Brooke J. Unenhanced helical CT for evaluating acute abdominal pain: a little more cost, a lot more information. *Radiology* 1997;204:43.
 Stephen RB. Unenhanced helical CT versus plain abdominal radiography: a dissenting opinion. *Radiology* 1997;204:45.

189 ■ Intoxicación aguda por alcohol

*Antonio González Chávez
 Adela Flores Espinoza
 Graciela E. Alexanderson Rosas*

DEFINICIÓN

La ingestión de bebidas alcohólicas es la causa más común de intoxicación en la práctica clínica y tiene gran impacto en la atención de urgencias debido a la intensa repercusión multisistémica que produce en el organismo y a su coparticipación en muy diversos problemas. Se considera legalmente intoxicación aguda por alcohol cuando existen niveles séricos de etanol de 100 mg/100 ml; las concentraciones letales oscilan entre 400 y 500 mg/100 ml en adultos y 3 g/kg en niños. Existe riesgo de muerte si no se inicia una pronta asistencia médica proporcionando las medidas de apoyo adecuadas.

Se considera intoxicación aguda por alcohol cuando existen niveles séricos mayores de 100 mg/100 ml

DATOS EPIDEMIOLOGICOS

El alcoholismo es una enfermedad que tiene efecto significativo en la vida de sus víctimas, con mortalidad de 10% en varones adultos y de 3 a 5% en mujeres, la cual en muchos casos ocurre durante la intoxicación alcohólica aguda. Los problemas por abuso en el consumo de alcohol constituyen una proporción importante de ingresos al servicio de urgencias, en donde en la mayor parte de los casos se detectan niveles de alcohol superiores a 80 mg/100 ml. Este trastorno se observa en todos los grupos de edad y en la actualidad ha ocurrido incremento importante en el sexo femenino.

El alcoholismo es motivo importante de ingresos al servicio de urgencias, con mortalidad de 10% en varones y 3 a 5% en mujeres

FISIOPATOLOGIA

Las características fisiopatológicas dependen de la cantidad de alcohol que haya ingerido el paciente. El etanol se absorbe por inhalación, vía cutánea y en tubo digestivo en

La cantidad de etanol ingerida determina las alteraciones fisiopatológicas originadas por la producción de metabolitos tóxicos en el hígado

Se debe realizar una historia clínica completa para detectar los signos y los síntomas de la intoxicación alcohólica

En casos graves puede presentarse síndrome de "holiday heart", caracterizado por hipotensión, hipotermia y taquiarritmias graves

En la intoxicación aguda por alcohol, además de la medición de los niveles de etanol en sangre se deben determinar la química sanguínea, los electrolitos séricos y la gasometría arterial

plazo de dos a seis horas después de haberlo ingerido; 98% del metabolismo se produce en el hígado, originando metabolitos tóxicos, y 0.05% se metaboliza en la orina y los alveolos. En el hígado se oxida por la enzima alcohol-deshidrogenasa (100 a 125 mg/kg/h) a acetaldehído y acetyl-CoA, lo que origina acidosis metabólica y posteriormente acidosis láctica. Las alteraciones hemodinámicas se presentan por disminución del gasto cardíaco, resistencias vasculares periféricas, taquiarritmias y alteraciones de la velocidad de conducción ventricular y del potencial de acción.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El efecto clínico producido por el alcohol es variable y depende del metabolismo individual; los niveles menores de 50 mg/100 ml no producen efectos tóxicos en adultos, y la gravedad de la intoxicación se relaciona con el porcentaje de alcohol ingerido, la edad, el peso y los niveles séricos de etanol. Los signos y síntomas clínicos varían entre los individuos y en ocasiones el diagnóstico puede estar enmascarado por condiciones asociadas, como ingestión de fármacos con efecto sedante y depresor del sistema nervioso central. Se requiere un alto índice de sospecha y antecedentes de abuso de la ingestión de alcohol, los cuales pueden conocerse interrogando a los familiares. Se debe efectuar interrogatorio completo y exploración física integral en todo sujeto para lograr el reconocimiento de los síntomas y signos que establezcan la suposición de intoxicación por alcohol y las complicaciones asociadas, como evidencia de traumatismos, ingestión de otras drogas, etcétera.

Los signos y síntomas característicos guardan relación directa con los niveles de etanol en sangre. Si se detectan 20 a 99 mg/100 ml aparecen alteraciones de las funciones sensoriales (disminución de la agudeza visual, y de los sentidos del gusto y el olfato); aumenta el umbral al dolor (disminuye la sensibilidad de la córnea y al calor local en la piel); hay incoordinación muscular (nistagmo, signo de Romberg, dificultad para conducir automóviles); ocurren cambios de personalidad y comportamiento (mareo, euforia, desinhibición, lenguaje profuso y fuerte); hay dificultad para organizar el pensamiento y la atención. A los 100 a 199 mg/100 ml se agrega lentitud de reacciones, dificultad para realizar pruebas mentales, para conducir y tiempo de reacción retardada. A los 200 a 299 mg/100 ml aparecen náuseas, vómito, ataxia y diplopía; entre 300 y 399 mg/100 ml se manifiesta hipotermia, dificultad para hablar, amnesia, anestesia y trastornos en la respiración. A más de 400 mg/100 ml hay ausencia de percepción, anestesia casi completa y coma profundo, y a más de 600 mg/100 ml se observa riesgo de muerte. Se ha informado hipotermia asociada a la muerte en 68 a 83% de los casos.

Los efectos cardiovasculares incluyen reducción del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares periféricas, que pueden contribuir a hipotensión, hipotermia y taquiarritmias graves, conocido como síndrome de "holiday heart".

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Los estudios de laboratorio que deben realizarse en todo paciente con intoxicación alcohólica consisten en determinación de electrolitos séricos, glucosa y magnesio; gasometría arterial y venosa; osmolaridad sérica, brecha aniónica y niveles de alcohol en sangre; telerradiografía de tórax y electrocardiograma, lo que permitirá diagnosticar los diversos trastornos respiratorios, metabólicos y cardiovasculares.

Entre las alteraciones metabólicas de importancia clínica se encuentran trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico, hipoglucemia e hiperuricemia; debido a competencia del lactato con la excreción de ácido úrico ocurre dislipidemia, porfiria y síndrome pseudocushing. La ingestión aguda de alcohol desencadena diuresis hidrosalina por supresión de hormona antidiurética; a nivel gastrointestinal se producen vómito y diarrea; puede haber secreción inapropiada de hormona antidiurética por ingestión de grandes cantidades de bebidas alcohólicas hidrosalinas (hiponatremia en bebedores de cerveza), con debilidad, náuseas, alteraciones neurológicas, baja osmolaridad, hipoproteíнемia, disminución de la urea y el hematócrito por dilución, y acidosis metabólica. En 20% de los pacientes que ingresan al hospital, el pH y el bicarbonato se encuentran bajos, con brecha aniónica alta por niveles altos de P-hidroxibutirato y de acetoacetato

(cetoacidosis alcohólica; síntesis de ácidos grasos libres, aumento de NADH/NAD). Puede haber aumento asintomático de la excreción de coproporfirina urinaria, de coproporfirina y protoporfirina eritrocitaria con descenso del ácido delta-aminolevulínico y deshidrogenasa eritrocitaria.

TRATAMIENTO

Depende de la gravedad del cuadro clínico, pero de manera general se deben proporcionar medidas de apoyo, como mantener la vía aérea permeable, establecer vigilancia cardíaca continua, administración de soluciones glucosadas a 50% y tiamina para prevenir hipoglucemia, y el desarrollo del síndrome de Wernicke-Korsakoff. Cuando el paciente se halla en estado de coma deben buscarse otras causas.

Si hay sobredosis de narcóticos se debe administrar naloxona (2 mg, IV); cuando se detecte sobredosis de benzodiazepinas se administrarán 0.3 a 0.5 mg de flumazenil, también por vía intravenosa. Se deben corregir los niveles de líquidos y electrolitos, y eliminar el etanol del tubo digestivo para evitar la absorción ulterior de alcohol y prevenir la formación de sus metabolitos tóxicos mediante lavado gástrico y carbón activado; el objetivo consiste en mantener niveles de etanol menores de 100 mg/100 ml (el etanol se elimina a una velocidad de 15 a 20 mg/100 ml/h). Cuando se sospeche abuso del consumo de drogas o sustitutivos del alcohol (etilenglicol, metanol, cocaína, cocaetileno) deberá considerarse el etanol para el tratamiento. En la intoxicación alcohólica se deberá mantener la observación hasta que el valor del etanol en sangre sea menor de 100 mg/100 ml; en la intoxicación grave con estupor o coma puede requerirse apoyo ventilatorio en una unidad de cuidados intensivos en caso de complicaciones agregadas, como pancreatitis, hepatitis, traumatismo, hipotermia e hipertermia y acidosis metabólica grave. La diálisis puede ayudar a eliminar los metabolitos tóxicos.

Se deben iniciar medidas generales de apoyo, mantener la vía aérea permeable, y vigilancia cardíaca y neurológica

Cuando el paciente está en estado de coma deben buscarse otras causas

Si existe intoxicación por narcóticos se debe administrar naloxona; si la intoxicación se asocia a benzodiazepinas se deberá utilizar flumazenil

PROFILAXIS Y PRONOSTICO

Todo paciente que se haya recuperado clínicamente debe ser evaluado por un psiquiatra para identificar los factores predisponentes y evitar o prevenir recurrencias en la ingestión de alcohol. El pronóstico varía de acuerdo con la cantidad de alcohol ingerida y la presencia de enfermedades concomitantes, complicaciones asociadas y sinergismo con el abuso de otras drogas, así como el establecimiento de la atención médica temprana.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Center for Disease Control and Prevention. Alcohol-related traffic fatalities involving children. United States 1985-1986. JAMA 1998;279:104.
- Davison P, Koziol-McLain DP. Intoxicated patient: A year follow-up of morbidity and mortality. Ann EmergMed 1997;30:593.
- Scliepens J, Pauwels A, Van Damme P. Drugs of abuse and alcohol in weekend drivers involved in car crashes in Belgium. Ann Emerg Med 1998;31:633.
- Vogel C, Carraccio T. Alcohol intoxication in young children. J Toxicol Clin 1995;33:25.

190 ■ Síndrome de supresión

*Raquel Méndez Reyes
Hilda Basilio Badillo*

ASPECTOS GENERALES

El síndrome de supresión es una entidad con una tasa de incidencia creciente, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. En este capítulo se descri-

Dependencia es el estado que resulta de una intoxicación periódica o repetida de determinada droga, y puede ser psíquica o física

birán inicialmente los siguientes términos: *toxicomanía*, o "estado de intoxicación periódica, crónica, producida por el repetido consumo de una droga (sea natural o sintética), caracterizado por un deseo insaciable (compulsión) de seguir tomándola, con tendencia a ir incrementando la dosis". *Dependencia*, o "estado que resulta de absorción periódica o repetida de determinada droga"; este término puede dividirse en *dependencia psíquica* o "estado en que una droga produce una sensación de satisfacción que motiva al individuo a repetir su consumo para inducir el placer de sus efectos y evitar el malestar de su abstinencia", y *dependencia física* o "estado de adaptación caracterizado por la aparición de trastornos físicos intensos cuando se suspende el consumo de la droga". Estos trastornos psíquicos y fisiológicos forman el síndrome de abstinencia o supresión, y el concepto incluye la suspensión del tabaco y el alcohol.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En Estados Unidos, durante el decenio de 1980, el abuso de drogas fue la tercera causa de enfermedad psiquiátrica en varones entre 18 y 65 años de edad y la segunda en mujeres de 18 a 24 años. En América Latina, en los últimos 10 años su uso se ha extendido de manera alarmante, y los principales países consumidores de droga, tabaco y alcohol han sido México, Argentina, Panamá, Colombia y Brasil, con una relación de varones a mujeres de 3:1; sin embargo, recientemente esta relación tiende a igualarse. Alrededor de 60% de la población entre 18 y 25 años de edad ha usado droga, tabaco o alcohol en alguna ocasión de su vida. Se estima que el alcoholismo le cuesta a la sociedad estadounidense más de 140 millones de dólares al año.

FISIOPATOLOGIA

Los trastornos psíquicos y fisiológicos resultado de la suspensión en la administración de una droga se denominan síndrome de abstinencia o supresión

Hipotéticamente, todos los medicamentos que producen dependencia inhiben alguna enzima y suprimen su síntesis; al suspender el fármaco aumenta su actividad enzimática, por lo que se requiere nuevamente de la misma sustancia para así evitar los efectos indeseables de la suspensión. Otros factores relacionados con la aparición de supresión son reacciones de inmunidad, secreción de catecolaminas, aumento de la secreción de neurotransmisores, mayor sensibilidad de las neuronas, incremento en el número de receptores y mayor reactividad.

Suspensión o retiro es la reducción gradual de la cantidad de droga administrada a un individuo dependiente, para reducir la gravedad del síndrome de abstinencia

La fisiopatología de la abstinencia alcohólica es compleja, y el consumo crónico de alcohol tiene efecto depresor sobre el sistema nervioso central; lo característico de la supresión alcohólica es la aparición brusca de excitación en este sistema con niveles aumentados de catecolaminas en líquido cefalorraquídeo, plasma y orina. El consumo crónico de alcohol afecta a los receptores adrenérgicos alfa centrales, los receptores adrenérgicos beta centrales, al neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA), y al metabolismo de la dopamina. El efecto del alcohol incrementa la producción de cAMP, lo que sugiere un incremento de la actividad adrenérgica beta durante la supresión. El alcoholismo crónico disminuye la capacidad de los agonistas de benzodiazepinas, aumenta la actividad de agonistas inversos e inhibe al receptor GABA, lo que puede ser la causa de la tolerancia cruzada entre el alcohol y los agonistas de benzodiazepinas.

DIAGNOSTICO

El DSM III-R ha propuesto los criterios diagnósticos relacionados con el síndrome de supresión o abstinencia que se mencionan a continuación y en el cuadro 190-1.

Opiáceos

Interrupción del consumo abundante o moderado de un opiáceo durante un periodo prolongado, o reducción de la cantidad del opiáceo consumida, seguida por un mínimo

Cuadro 190-1. Tipos de abstinencia

1. Abstinencia menor: aparece antes de 48 horas
2. Abstinencia mayor: aparece después de 48 a 72 horas

En pacientes que toman otros fármacos:

1. La abstinencia no aparecerá sino después de 72 horas de interrumpida la droga
2. La abstinencia mayor aparecerá 8 a 10 días después de suspendida la droga

de tres de los siguientes síntomas: necesidad del opiáceo, náuseas, vómito, dolor muscular, lagrimeo, rinorrea, dilatación pupilar, piloerección, sudación, diarrea, bostezos, fiebre, insomnio. Las manifestaciones anteriores no se deben a ningún otro trastorno mental o físico. Los síntomas por supresión de heroína o morfina se presentan aproximadamente a las ocho a 12 horas; los casos muy graves entre 48 y 72 horas, y por metadona entre uno y tres días.

Cocaína

Interrupción o reducción del uso abundante y prolongado de cocaína seguido de un estado de ánimo disfórico (depresión, irritabilidad, ansiedad), y como mínimo uno de los siguientes síntomas durante más de 24 horas después de la suspensión de la sustancia: fatiga, insomnio o hipersomnia o agitación psicomotriz. Todo ello no se debe a otro trastorno mental ni físico. Existen fases de duración de la supresión que van desde nueve horas hasta cuatro días.

Para establecer el diagnóstico de supresión por cocaína se requiere que exista cuando menos uno de los siguientes síntomas durante más de 24 h: fatiga, insomnio o hipersomnia, agitación psicomotriz

Anfetaminas

Interrupción o reducción del uso abundante y prolongado de anfetaminas y simpaticomiméticos de acción similar, seguida de estado de ánimo disfórico y uno de los siguientes síntomas durante más de 24 horas después de suspender el uso de la sustancia: fatiga, insomnio, hipersomnia, agitación psicomotriz. Todo ello no se debe a ningún otro trastorno físico o mental.

Sedantes, hipnóticos, ansiolíticos

Interrupción o reducción del uso abundante o moderado de la sustancia sedante, el hipnótico o el ansiolítico durante un periodo prolongado (varias semanas), seguida de tres de los siguientes síntomas: náuseas, vómito, malestar general, debilidad, hiperactividad autonómica, taquicardia, sudación, ansiedad, irritabilidad, hipotensión ortostática, temblor de manos, lengua y párpados, insomnio, crisis epilépticas.

Alcohol

El síndrome de supresión se puede presentar entre las seis y las 48 horas posteriores a la suspensión de la ingesta de la sustancia y puede durar dos a siete días; se divide en abstinencia leve, que produce únicamente insomnio, irritabilidad, náuseas, anorexia y temblor fino, y dura menos de 48 horas; y abstinencia grave, que produce diaforesis, fiebre, desorientación, alucinaciones (visuales, auditivas), ansiedad, insomnio, irritabilidad, temblor, anorexia, taquicardia, hiperreflexia, hipertensión, disminución del umbral convulsivo y por último delirium tremens, que se presenta después del tercer día con gran temblor, confusión profunda, fiebre, alucinaciones visuales aterradoras y mldriasis. Sólo 5 % de los pacientes hospitalizados por abstinencia de alcohol lo presentan, con mortalidad entre 15 y 20 por ciento.

El síndrome de supresión por alcohol se presenta en seis a 48 h después de haber suspendido el alcohol y puede durar dos a siete días

Nicotina

Urgencia de fumar, irritabilidad, frustración, enojo, dificultad para concentrarse, depresión, somnolencia, bradicardia, aumento de peso e incremento del apetito. Aparece entre 24 y 72 horas después de suspender la sustancia.

SÍNDROME DE SUPRESIÓN**Fármacos y sus manifestaciones clínicas***Alcohol*

Náuseas, vómito, malestar, cansancio, taquicardia, diaforesis, elevación de la presión arterial, estado de ánimo deprimido o irritabilidad, alucinaciones transitorias o ilusiones, cefalea, insomnio, temblores de mano, lengua y párpados.

Anfetaminas

Depresión, ansiedad, irritabilidad, fatiga, insomnio, hipersomnia y agitación psicomotriz.

Cocaína

Depresión, irritabilidad, ansiedad, fatiga, insomnio, hipersomnia, agitación psicomotriz y miosis.

Nicotina

Urgencia de fumar, irritabilidad, frustración, ira, ansiedad, dificultad para concentrarse, inquietud, bradicardia, aumento del apetito y del peso.

Opiáceos

Necesidad del opiáceo, náuseas, vómito, mialgias, lagrimeo, rinorrea, midriasis, piloerección, diaforesis, fiebre, insomnio, bostezos y diarrea.

Sedantes hipnóticos y ansiolíticos

Náuseas, vómito, astenia, taquicardia, diaforesis, ansiedad, ira, hipotensión, temblores, insomnio y convulsiones.

Los síntomas y signos causados por la supresión de cocaína son depresión, irritabilidad, ansiedad, fatiga, insomnio, hipersomnia, agitación psicomotriz y miosis.

TRATAMIENTO

El tratamiento en la fase aguda es vital, pero se requiere tratamiento de sostén con apoyo psicológico y social. Se deberán realizar los siguientes aspectos: identificación del producto y vía de administración, valoración del estado físico y psíquico del paciente, tratamiento de desintoxicación o supresión mediante la oportuna pauta de cobertura medicamentosa y correcciones homeostáticas, como supresión radical o decreciente del tóxico, sustitución por otro menos potente, protección psicofarmacológica o técnica fisiopatológica o sintomática de la privación. El ondansetrón es un antagonista de los receptores HT3; cuando se administra experimentalmente a ratas en supresión por diazepam, alcohol, nicotina o cocaína, previene la alteración en el comportamiento. Los estudios concluyen que el sitio de acción son las amígdalas y el núcleo del rafe dorsal.

Los antagonistas de receptores de benzodiazepinas, como el flumazenil, revierten el incremento de la ansiedad y disminuyen el umbral convulsivo; cuando los niveles séricos del flumazenil están elevados se comporta como ansiolítico, y cuando su nivel es bajo se comporta como ansiógeno.

En casos de supresión por opioides, con el tratamiento con naloxona en dosis de 0.350 mg por semana existe mejoría hasta en 40% de los casos. En cuanto a la supresión por heroína se usan agonistas; el más utilizado es el hidrocloreuro de metadona o la clonidina, así como la buprenorfina, que es un agonista opiáceo parcial de gran utilidad en el tratamiento de usuarios de heroína. El tratamiento del síndrome de abstinencia por alcohol puede ser únicamente con terapia psicológica y de sostén; sin embargo, la mayoría de los pacientes requieren en algún momento farmacoterapia, y las benzodiazepinas se mencionan como el medicamento de elección, con actividad anticonvulsiva superior, con mínima depresión cardíaca y respiratoria; el loracepam es el más aceptado, con buena disponibilidad por vía oral, intramuscular o intravenosa y vida media de 14 ± 5 h; la dosis es de 0.5 a 4.0 mg, dependiendo de la gravedad; puede repetirse en 15 a 30 min en enfermos con abstinencia grave. Las butirofenonas (haloperidol) han adquirido gran importancia en el tratamiento del síndrome de supresión por alcohol, y deben considerarse en enfermos con abstinencia grave o delirium tremens que no responden a benzodiazepinas; también puede utilizarse tiamina (50 mg IM, y 50 mg IV) más glucosa (dextrosa, 25 g IV). En casos de abstinencia menor se puede administrar pentobarbital (200 mg PO), aguardar una hora y vigilar la presencia de nistagmo, ataxia, somnolencia, disartria, disminución de la presión arterial y del pulso; si hay dos o más signos presentes, se detiene el procedimiento; en caso contrario, se administra pentobarbital (100 mg PO cada hora) hasta que haya dos o más signos presentes (dosis máxima, 60 mg).

En casos de supresión por opioides, con el tratamiento con naloxona en dosis de 350 mg por semana ocurre mejoría hasta en 40% de los casos

El tratamiento en la fase aguda es fundamental, pero requiere continuarse con apoyo psicológico y social

Las butirofenonas han adquirido gran importancia en el síndrome de supresión por alcohol y se deben usar en caso de abstinencia grave o delirium tremens que no mejora con benzodiazepinas

LECTURAS RECOMENDADAS

- Buck K, Harris R. Benzodiazepine agonist and inverse agonist actions on GABA receptor-operated chloride channels II. Chronic effects of ethanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;253:713.
- Costall B, Jones B, Kelly M, et al. Ondansetron inhibits a behavioral consequence of withdrawing from drugs of abuse. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;36:339.
- DSM **III-R** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 1987.
- Gorelick D. Overview of pharmacologic treatment approaches for alcohol and other drug addiction. Intoxication withdrawal, and relapse prevention. *Psychiatr Clin North Am* 1993;16:141.
- Guthrie S. Pharmacologic interventions for the treatment of opioid dependence and withdrawal. *DICP* 1990;24:727.
- Hall W, Talbert R, Ereshefsky L. Cocaine abuse and its treatment. *Pharmacol* 1990;10:47.

191 ■ Intoxicaciones

Félix Rojas Cruz
Asisclo J, Villagómez Ortiz

IMPORTANCIA

Las intoxicaciones en la actualidad son causa frecuente de atención en un servicio de urgencias o de cuidados intensivos. La importancia de este tema estriba en que se puede evitar la mortalidad y disminuir la morbilidad de manera significativa si se otorga un adecuado tratamiento. En este capítulo se analizan las principales medidas generales en

En caso de intoxicación, las principales medidas generales que se deben considerar son limitar la absorción del tóxico; medidas que favorezcan la eliminación del tóxico; uso de antidotos específicos y reanimación del enfermo de manera simultánea

La administración de líquidos que inducen el vómito es controvertida y las principales complicaciones son el síndrome de Mallory-Weiss, el neumomediastino y la rotura gástrica

Cuanto más rápido se realice el lavado gástrico mejor respuesta se tendrá, con recuperación hasta de 45% del tóxico si se realiza en los primeros 10 minutos

Otra medida que limita la absorción del tóxico es el uso de carbón activado, que es el adsorbente más eficaz, pues cada gramo cubre una superficie de 1 000 m² y adsorbe 100 a 1 000 mg del tóxico

caso de intoxicación, como: *a)* limitar la absorción del tóxico; *b)* medidas que favorezcan su eliminación; *c)* el uso de antidotos específicos, y *d)* la reanimación del enfermo de manera simultánea. El empleo adecuado de estas medidas puede ser determinante en el pronóstico y la mortalidad de los pacientes intoxicados.

MEDIDAS PARA LIMITAR LA ABSORCIÓN DEL TOXICO

Lo primordial es la eliminación gástrica por emesis mediante cualquier método de inducción del vómito. Se puede realizar mediante jarabe de ipecacuana, que actúa irritando la mucosa gástrica y estimulando el área postrema bulbar. Induce el vómito en 30 min en 88% de los pacientes en dosis de 20 ml del compuesto en adultos y 15 ml en niños menores de 12 años. Con esta medida se ha observado eliminación de hasta 80% del tóxico ingerido si la emesis ocurre dentro de la primera hora de su ingestión; después de este tiempo descende la eficacia (es menor de 20%). La utilidad también es mayor cuando se utiliza para sustancias de liberación sostenida. Si el vómito persiste después de dos horas, es probable que se deba al tóxico y no a la ipecacuana. La administración de líquidos que inducen el vómito es controvertida y las principales complicaciones por su uso son el síndrome de Mallory-Weiss, el neumomediastino y la rotura gástrica; además, retrasa la utilización del carbón activado. La emesis está contraindicada cuando el tóxico ingerido fue un ácido o un álcali, ya que éstos pueden producir mayor lesión en los tejidos dañados, incluyendo el riesgo de perforación; asimismo, en crisis convulsivas o deterioro del estado de alerta debido al alto riesgo de broncoaspiración. En las dos últimas situaciones se recomienda lavado gástrico, así como en los casos en que es esencial la administración de carbón activado.

Cuanto más temprano se realice el lavado gástrico mejor respuesta se tendrá, con recuperación hasta de 45% del tóxico si se realiza en los primeros 10 min. Es un procedimiento aceptable en sujetos sin reflejo nauseoso, con deterioro del estado de alerta o inestabilidad hemodinámica. Si hay reflejo nauseoso se recomienda primero la intubación traqueal y después colocación de la sonda nasogástrica calibre 40 Fr en adultos y 28 Fr en niños. Al instalarla es recomendable poner al enfermo en decúbito lateral izquierdo con la cabeza hacia abajo para evitar broncoaspiración. Para el lavado gástrico se utilizan 5 ml de líquido/kg de peso corporal en el niño y 300 ml en el adulto, hasta que el líquido obtenido se torne claro. No se recomienda en los pacientes que ingirieron tabletas grandes que no pasan a través de la sonda nasogástrica, ni en aquellos que se tragaron objetos puntiagudos o corrosivos por el riesgo de perforación gastroesofágica, o hidrocarburos y sus derivados, así como tampoco en el paciente sin protección de la vía respiratoria por riesgo de síndromes de aspiración.

Otra medida que limita la absorción es el carbón activado, que es el adsorbente más eficaz; cada gramo adsorbe 100 a 1 000 mg del tóxico. Es inútil en intoxicaciones por ácido bórico, sulfato ferroso, DDT, litio, etanol, metano, sustancias insolubles en agua, ácidos minerales y álcalis. En cuanto al cianuro, se han obtenido resultados parcialmente favorables en modelos experimentales en ratas; como agente único tiene dos limitantes; *a)* incapacidad para adsorber todas las sustancias tóxicas, y *b)* una alta proporción de carbón activado:tóxico, esto es, de 10:1. Si se utiliza en combinación con el lavado gástrico aumenta su eficacia, aun cuando existan estudios que demuestren 50 a 75% de eficacia terapéutica como agente único en reducción de la absorción de tóxicos. Se utiliza diluido en agua a 1:4 o 1:8; la dosis inicial es de 1 a 2 g/kg de peso corporal, seguida de 0.5 a 1 g/kg cada dos a seis horas.

No está indicado en la ingestión de cáusticos por su poca eficacia y porque dificulta la endoscopia. Las complicaciones del uso del carbón activado incluyen obstrucción mecánica de la vía respiratoria, broncoaspiración, vómito y obstrucción intestinal por carbón no disuelto.

MEDIDAS PARA FACILITAR SU ELIMINACIÓN

Los purgantes se utilizan junto con el carbón activado para evitar estreñimiento y acelerar la eliminación del complejo carbón:tóxico; no deben emplearse si hay diarrea o

Cuadro 191-1. Fármacos de uso común que pueden ser removidos por hemodiálisis

Verapamilo	Isoniazida	Disopiramida
Ketoprofeno	Metanol	Anilinas
Atenolol	Paraldehído	Tiocianatos
Metildopa	Potasio	Teofilina
Litio	Procainamida	Salicilatos
Anfetaminas	Ranitidina	Formaldehído
Aciclovir	Quinidina	Fenobarbital
Captopril	Enalapril	

posibilidad de ésta por el tóxico. Puede utilizarse sorbitol en dosis de 1 g/kg de peso corporal, citrato de magnesio (4 ml/kg) o 250 ml de una solución glucosada en adultos; el sulfato de magnesio se utiliza en dosis de 250 mg/kg en niños y 15 a 20 g en adultos. La deshidratación hiponatrémica y la hipermagnesémica intensa son más frecuentes y graves cuando su uso es repetido. La irrigación total del intestino disminuye el tiempo de tránsito intestinal y la absorción de tóxicos. Se utiliza en pacientes cooperadores por vía oral o sonda nasogástrica con solución de polietilenglicol a una velocidad de 0.5 L/h en niños y 2 L/h en adultos, hasta que el líquido que salga por el recto esté claro, lo que de ordinario sucede en plazo de cuatro a seis horas. Su uso se debe reservar para tóxicos como hierro, litio y plomo, que son mal adsorbidos por el carbón activado, así como en paquetes de drogas, tóxicos en envases herméticamente cerrados o dosis masivas de productos de liberación lenta.

La diuresis se puede forzar mediante la administración de solución de dextrosa hipertónica a 10% en venoclisis (3 a 6 ml/kg/h), o con venoclisis de urea o manitol; la administración de solución salina también puede acelerar la eliminación de algunas sustancias (cuadro 191-1). La alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio para mantener el pH > 7.5 favorece la eliminación de sustancias ácidas, como bromuro, clorpropamida, isoniazida, litio, fenobarbital y salicilatos. Está contraindicado forzar la diuresis con soluciones hipertónicas en casos de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal y edema cerebral.

La diálisis peritoneal, la plasmaféresis, la hemodiálisis y la hemoperfusión con carbón activado o con resinas eliminan cualquier toxina de la sangre, pero a excepción de la diálisis, útil en intoxicaciones por litio, bromuros, hidrato de cloral, salicilatos y metanol, se requiere un equipo más sofisticado del cual no se dispone en la mayor parte de los hospitales de México, lo que limita su uso. En el cuadro 191-1 se citan los fármacos que con más frecuencia pueden producir intoxicación y que son susceptibles de ser removidos mediante hemodiálisis.

En el cuadro 191-2 se señalan los antídotos correspondientes utilizados en las intoxicaciones más comunes. También es importante indicar que además de las medidas anteriores es fundamental una adecuada reanimación general en cada paciente, incluyendo vía aérea permeable, respiración y reanimación hídrica, así como apoyo mecánico ventilatorio o cardiovascular en los casos que lo ameriten.

La diálisis peritoneal puede ser útil en intoxicaciones por litio, bromuros, hidrato de cloral, salicilatos y metanol

Cuadro 191-2. Antídotos en las intoxicaciones más frecuentes

Tóxico	Antídoto	Tóxico	Antídoto
Acetaminofén	Acetilcisteína, 20%	Metahemoglobinemía	Azul de metileno
Propranolol	Aminofilina/dopamina	Plomo	Edetato cálcico disódico
Fenotiazinas	Difenhidramina	Arsénico, mercurio	Dimercaprol/
Benzodiazepina	Flumazenil/aminofilina	Cianuro	D-penicilamina
Opiáceos	Naloxona	Bromatos	Nitrito de amilo
Monóxido de carbono	Oxígeno	Organofosforados	Tiosulfato sódico
Metanol	Etol, 95%	Isoniazida	Neostigmina
Anticoagulantes orales	Vitamina K	Atropina/anticolinérgicos	Piridoxina
Hierro	Deferoxamina	Heparina	Fisostigmina
			Sulfato de protamina

LECTURAS RECOMENDADAS

- Brett AS, Rothschild N, Gray R, Perry M. Predicting the clinical course in intentional drug overdose: implication for use of intensive care unit. *Arch Intern Med* 1987;147:133.
- Dreisbach H, William R. *Toxicología Clínica*. 6ª ed. México: El Manual Moderno, 1993;14.
- Hoffman S, Goldfrank R. *Critical Care Toxicology*. New York: Churchill Livingstone, 1991;43.
- Kulig K. Initial management of ingestions of toxic substances. *N Engl J Med* 1992;326:1677.
- Newton E, Shih R, Hoffman R. Cyclic antidepressant overdose: A review of current management strategies. *Am J Emerg Med* 1994;12:376.

192 ■ Intoxicación por depresores del sistema nervioso central

Ricardo Guzmán Gómez

INTRODUCCIÓN

El mayor número de casos está originado por barbitúricos y benzodiazepinas, que son las sustancias de mayor uso clínico

Hay numerosos medicamentos que pueden producir depresión del sistema nervioso central (SNC), y cuando manifiestan datos clínicos relevantes y producen complicaciones potencialmente mortales se dice que causan intoxicación, lo cual significa una verdadera urgencia médica que requiere atención temprana. Como las dosis excesivas de estos medicamentos producen coma e insuficiencia respiratoria, las características clínicas y fisiopatológicas varían según el fármaco de que se trate. Entre los depresores del sistema nervioso central, las benzodiazepinas y los barbitúricos son los de uso más frecuente en la práctica médica y por ello originan mayor número de casos de intoxicación medicamentosa, especialmente con fines suicidas.

CLASIFICACIÓN

Estos medicamentos se pueden clasificar en depresores no barbitúricos; depresores barbitúricos; analgésicos narcóticos, antihistamínicos, depresores selectivos, agentes bloqueadores neuromusculares y benzodiazepinas.

DIAGNOSTICO

Debe sospecharse en pacientes que presenten depresión del estado de alerta, así como en cualquier sujeto con síntomas psiquiátricos agudos (cuadro 192-1). La evaluación inicial en la sala de urgencias depende del estado del paciente a su ingreso y de las

Cuadro 192-1. Evaluación clínica del paciente con sobredosis de fármacos depresores del SNC

1. Paciente con somnolencia leve pero que puede despertarse para realizar cualquier actividad, obedece órdenes, responde preguntas
2. Paciente inconsciente con reacción a estímulos dolorosos y cuya fuerza muscular está intacta, igual que los reflejos (el corneal puede estar disminuido)
3. Paciente inconsciente, sin respuesta al estímulo doloroso, con reflejos miotáticos y que no tiene depresión respiratoria o circulatoria
4. Paciente con depresión respiratoria o circulatoria, cianosis, estado de choque

circunstancias que haya señalado el personal que lo trasladó al hospital; las manifestaciones clínicas provienen de la sustancia que haya ingerido, como se mencionará posteriormente.

Benzodiazepinas

Suelen utilizarse por vía oral; el tiempo de absorción es variable (minutos a horas) y se relacionan con la velocidad de desintegración de las tabletas. Cuando la administración es por vía intravenosa, el medicamento es captado y se enlaza rápidamente a las proteínas, sobre todo la albúmina; llega a la célula por filtración o difusión y es captado por el SNC en las sustancias gris, blanca y el tejido adiposo. Son metabolizadas en particular en el hígado, con menor porcentaje en el intestino, y todas se eliminan por vía renal.

Las benzodiazepinas se absorben por vía oral y la velocidad depende del tipo de comprimidos; se enlazan a la albúmina, son metabolizadas en el hígado y se eliminan por vía renal

Depresores no barbitúricos

Las dosis letales para éstos y para los antiepilépticos varían de 0.1 a 0.5 g/kg. La dosis letal para el hidrato de cloral puede ser de 30 mg/kg. Las características clínicas y fisiopatológicas varían según el fármaco de que se trate, y las principales manifestaciones son parálisis, trastornos de la visión, excitación, erupción cutánea, fiebre, hipotensión, irritación gástrica, colapso circulatorio, arritmias, fatiga, cefalea, confusión, náuseas, vómito, hemólisis, edema periférico, daño hepático y pancitopenia, psicosis, laringospasmo, íleo, ataxia, boca seca y dilatación pupilar; en casos graves aparece edema agudo pulmonar, anemia aplásica y convulsiones; cuando ocurre la muerte puede deberse a disritmias, estado de choque y paro cardíaco. En el cuadro 192-2 se señalan algunos de los depresores más comunes.

La muerte por depresores del sistema nervioso central se debe a disritmia, choque y paro cardíaco

Otros sedantes

Estos se activan por diversos mecanismos y refuerzan la conductancia del cloro a través de los canales receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA), que es el principal mediador en la neurotransmisión inhibitoria del cerebro, por lo que el efecto directo de estos fármacos puede producir depresión del SNC y la muerte. Las principales manifestaciones de casi todos estos agentes son coma y disminución de la frecuencia respiratoria; en casos de envenenamiento agudo, los síntomas iniciales son somnolencia, confusión, estupor, coma, taquipnea, respiración superficial, flaccidez muscular, hipotensión, cianosis, hipotermia o hipertermia y arreflexia. La duración del coma depende de la dosis; la mayoría de los pacientes con intoxicación aguda y grave presentan complicaciones como atelectasias, neumonía por aspiración, acidosis e hipotensión refractaria con mala respuesta a fluidos, y requieren apoyo con máquinas presoras. El edema cerebral contribuye a la persistencia del coma. No hay datos específicos de laboratorio, sólo los niveles séricos de estos fármacos.

Barbitúricos

Estos fármacos son de gran utilidad en la práctica médica y de ordinario se usan como hipnóticos, sedantes o medicación preanestésica. Su mecanismo de acción para producir depresión del SNC al parecer es mediado por inhibición de la sinapsis cerebral del ácido gamma-aminobutírico. La actividad noradrenérgica está disminuida selectivamente y puede haber grado variable de depresión del centro respiratorio.

Cuadro 192-2. Depresores no barbitúricos

Carisoprodol	Etionamato	Metamafona
Hidrato de cloral	Glutetimida	Metiprelón
Etclorovinol	Meprobamato	

Las cifras séricas de fenobarbital y barbital en los casos de intoxicación grave son de 5 a 8 mg/100 ml

Las manifestaciones clínicas iniciales pueden ser sutiles (cuadro 192-3). Puede producirse estado de coma de uno a tres días de duración; el valor sanguíneo se relaciona con intoxicación grave (1 a 3 mg/100 ml). En los pacientes que el coma dure hasta cinco días, el valor sanguíneo se encuentra por arriba de 3 mg/100 ml. Las manifestaciones clínicas se deben principalmente a disminución del gasto cardíaco, del flujo plasmático renal, de la circulación cerebral y de la presión intracraneal; aparecen bradicardia e hipotensión. Los barbitúricos administrados por vía oral se absorben por el intestino y al pasar a la circulación se fijan en grado variable a la albúmina; su eliminación es por vía renal. Algunos barbitúricos tienen acción anticonvulsiva selectiva y efectos de euforia comparables con la morfina y causan alteraciones en las etapas del sueño; los de acción corta generan síntomas en 15 a 30 min con efectos pico alrededor de 2 a 4 h después de la ingestión, con mayor riesgo de apnea que otros barbitúricos; los de acción larga comienzan sus efectos en una a dos horas, con un pico de acción entre seis y 16 horas. Las cifras de intoxicación grave para el fenobarbital y el barbital son de 5 a 8 mg/100 ml. La causa de muerte en estos pacientes se debe a paro cardiorrespiratorio en etapa temprana de la intoxicación, en tanto que en la etapa tardía es ocasionada por neumonía, edema cerebral, edema pulmonar agudo no cardiogénico y broncoaspiración. La tasa de recuperación es superior a 99% en pacientes con terapéutica de sostén apropiada; la tasa de mortalidad es menor de 5% y la recuperación de la conciencia puede requerir tres a cinco días.

Analgésicos narcóticos

Los derivados del opio, excepto la codeína, deprimen la corteza y la muerte es consecutiva a paro respiratorio

Los analgésicos narcóticos producen grados variables de depresión en el sistema nervioso central, dependiendo del medicamento, sensibilidad del paciente y dosis administrada; la morfina y todos los derivados del opio, excepto la codeína, deprimen la corteza y los centros medulares y estimulan la médula espinal. Los datos clínicos son inconsciencia, miosis, respiración lenta superficial, cianosis, pulso débil, hipotensión, espasmo de los conductos biliares y digestivos, edema pulmonar, espasticidad y espasmos musculares; la muerte puede ocurrir 2 a 4 h después de la administración oral o subcutánea, e inmediatamente después de la administración intravenosa. La muerte se debe principalmente a paro respiratorio. En el cuadro 192-4 se señalan los fármacos más comunes de este grupo con sus dosis letales y manifestaciones clínicas más frecuentes.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos causan, en caso de intoxicación, crisis convulsivas y coma; los fallecimientos son consecutivos a paro cardiorrespiratorio

Son de amplio uso en la práctica médica, pero en dosis tóxicas producen una combinación de efectos que deprimen y excitan al SNC, en parte por sus efectos anticolinérgicos. Las principales manifestaciones clínicas son convulsiones y coma; también pueden observarse somnolencia, boca seca, cefalea, náuseas, taquicardia, retención urinaria y nerviosismo; en dosis mayores, sus efectos son somnolencia, desorientación, marcha tambaleante, alucinaciones, estupor y coma, hiperreflexia, temblores, excitación, nistagmo, hipertermia y convulsiones. La muerte sobreviene por paro cardiorrespiratorio. En el cuadro 192-5 se señalan las dosis letales de los fármacos de este grupo.

Depresores selectivos

Gran número de medicamentos se usan como depresores para aliviar la ansiedad, y la dosis única mortal para un adulto es de 0.05 a 0.5 g/kg; los datos clínicos principales son somnolencia, debilidad, nistagmo, visión doble, falta de coordinación, lasitud que

Cuadro 192-3. Manifestaciones iniciales de intoxicación por barbitúricos

Ataxia	Alteraciones del lenguaje	Cefalea
Letargia	Parestesias	Confusión
Vértigo	Nistagmo	

Cuadro 192-4. Depresores narcóticos y antagonistas

Fármaco	Dosis letal (g)	Datos clínicos
Alfaprodina	0.1	
Apomorfina	0.1	Emesis violenta, depresión cardíaca
Butaionol	0.1	
Codeína	0.8	Convulsiones
Dextrometorfán	0.5	Desvanecimiento
Difenoxilato	0.2	Estreñimiento
Fentanilo	0.002	Rigidez muscular
Heroína	0.2	
Levopropoxifeno	1.0	
Loperamida	0.5	Náuseas, vómito
Meperidina	0.1	
Metadona	0.1	
Morfina	0.2	
Nalbufina	0.3	
Opio	0.3	
Propoxifén	0.5	Náuseas, vómito, exantema, ptosis, convulsiones

progres a coma con cianosis y depresión respiratoria; la muerte ocurre por paro respiratorio. En el cuadro 192-6 se señalan los depresores más comunes.

Agentes bloqueadores neuromusculares

Estos compuestos bloquean la conducción neuromuscular por alguno de estos dos métodos: los derivados del curare y el triyoduro de galamina paralizan los músculos aumentando su resistencia a la despolarización producida por la acetilcolina liberada por estimulación nerviosa; por otra parte, el bromuro de camentorio y el cloruro de succinilcolina actúan despolarizando los músculos y deprimen los ganglios del sistema nervioso autónomo (cuadro 192-7). Los datos clínicos son insuficiencia respiratoria, colapso circulatorio, sensación de pesantez de los párpados, diplopía, dificultad para la deglución, disartria, parálisis de las extremidades, así como de músculos del cuello, intercostales y del diafragma, y vasodilatación con hipotensión arterial intensa; las causas de muerte son por colapso circulatorio y paro cardiorrespiratorio.

TRATAMIENTO

Los adelantos actuales en los procedimientos de vigilancia y apoyo vital avanzado para pacientes con sobredosis accidental de estos fármacos han disminuido la mortalidad en forma notable. El tratamiento debe limitarse en general a bloquear la acción de las sustancias y a mejorar su excreción mediante una terapéutica de sostén en que la prioridad del enfermo sea el ABC de la reanimación. Se mantendrá una vía respiratoria permeable, adecuada ventilación y oxigenación, así como vigilancia de la hemodinamia y del estado neurológico; la intensidad del tratamiento será determinada por el estado

El pronóstico de los pacientes con intoxicación por depresores del sistema nervioso central ha mejorado con la aplicación de los procedimientos de apoyo y vigilancia vital avanzada

Cuadro 192-5. Antihistamínicos

Fármaco	Dosis letal (mg/kg)	Fármaco	Dosis letal (mg/kg)
Bromuro de difenhidramina	25-250	Doxilamina	25-250
Bromofeniramina	25-250	Hidroxicina	25-250
Clorofeniramina	25-250	Meclicilina	25-250
Difenhidramina	400		

Cuadro 192-6. Depresores selectivos

Acido valproico	Diazepam	Lorazepam
Alprazolam	Difenidol	Metocarbamol
Benzonatato	Droperidol	Papaverina
Clonazepam	Flurazepam	Triazolam
Clordiazepóxido		

Si es posible, debe administrarse el antídoto específico; por ejemplo, en el caso de analgésicos opiáceos, la naloxona; en los casos de intoxicación por benzodiazepinas, el flumazenil

clínico del enfermo, las posibles complicaciones del fármaco ingerido y la cantidad que haya ingerido.

En casos específicos de intoxicación por barbitúricos, después del ABC de la reanimación debe retrasarse la absorción del medicamento con carbón activado, lavado gástrico y catarsis (30 a 50 ml de sulfato de sodio a 50% o Fleet's Phospho-soda diluido en 200 ml de solución inyectable); no se conoce un antídoto para los sedantes hipnóticos. En casos de intoxicación por analgésicos narcóticos deberá realizarse lavado gástrico o emesis seguida de catarsis; el antídoto es el clorhidrato de naloxona (0.01 mg/kg/IV), excepto para intoxicación por levopropoxifeno; si no existe respuesta adecuada a la naloxona se puede repetir la dosis cada dos a tres minutos hasta que los datos clínicos regresen a la normalidad y el enfermo responda a estímulos. La dosis requerida de naloxona es de 0.1 a 0.2 mg/kg en las sobredosis masivas de analgésicos narcóticos y la recuperación ocurre en 1 a 4 h; en los casos de intoxicación por antihistamínicos se recomienda administrar carbón activado; las convulsiones deberán controlarse con diazepam (0.1 mg/kg); la fisostigmina (0.5 a 2 mg/IV) revierte el efecto anticolinérgico de los antihistamínicos en el sistema nervioso central. Deberá disponerse de atropina para revertir la toxicidad a la fisostigmina. En caso de depresores selectivos se inducirá el vómito mediante jarabe de ipecacuana, seguido de administración de carbón activado y lavado gástrico. En casos graves de intoxicación por agentes bloqueadores neuromusculares se realizará intubación y oxigenación; el antídoto para el curare es el cloruro de edrofonio (10 mg, IV; 1 ml de solución a 1%; dosis máxima, 30 mg) o el metilsulfato de neostigmina (1 a 2 ml de solución a 1:2 000, IV, con 1 mg de atropina). En caso de intoxicación por benzodiazepinas se deberá administrar flumazenil (cuadro 192-8).

ATENCIÓN PSIQUIÁTRICA

Deberá comenzar al primer contacto con el paciente intoxicado; ningún sujeto con intoxicación por fines suicidas será dado de alta de un centro hospitalario sin haber recibido valoración integral por los médicos tratantes y el servicio de psiquiatría.

Cuadro 192-7. Agentes bloqueadores neuromusculares

<i>Previenen la despolarización</i>	<i>Aumentan la despolarización</i>
Vecuronio	Cloruro de succinilcolina
Atracurio	
Cloruro de tubocurarina	
Pancuronio	

Cuadro 192-8. Esquema de tratamiento en sobredosis de depresores del SNC

1. Mantener la vía aérea permeable	5. Administrar antídoto específico
2. Mantener ventilación	6. Administrar carbón activado
3. Oxigenación	7. Aumentar la excreción del fármaco
4. Eliminar el tóxico por vómito o lavado gástrico	

LECTURAS RECOMENDADAS

Dreishbach R, Robertson W. Depresores. En: Dreishbach R, Robertson W (ed). Manual de Toxicología Clínica. 6ª ed. México: El Manual Moderno, 1988;288.

Kulig K. Initial management of ingestion of toxic substances. N Engl J Med 1992;326:1677.

Zimmerman J. Poisoning/Overdose. En: Zimmerman J (ed), Multidisciplinary/ Critical Care Board Review Course; Society Critical Care Medicine. California: Anaheim, 1998;255.

193 ■ Intoxicación por plomo

Félix Rojas Cruz
Raquel Méndez Reyes

GENERALIDADES

El plomo es un elemento ordinario que se encuentra en la corteza terrestre, y como resultado del desarrollo industrial se ha incrementado su uso en diversas áreas. La exposición humana a este elemento es principalmente a partir de los alimentos; la ingesta diaria de plomo en un adulto oscila entre 0.1 y 2 mg, y las vías principales de absorción son el tracto gastrointestinal y el sistema respiratorio; los adultos absorben alrededor de 10% del plomo ingerido, en tanto que los niños absorben hasta 40%. La exposición límite en la comlida es de 2.56 mg/kg. Alrededor de 90% de las partículas de plomo inhaladas en el ambiente se absorben, y la concentración promedio en el aire no debe exceder a 1.5 mg/m³ por trimestre; después de la absorción, el plomo inorgánico se distribuye inicialmente en los tejidos blandos, en partículas en el epitelio tubular renal y en el hígado; posteriormente el plomo es redistribuido y depositado en hueso, dientes y pelo, y sólo pequeñas cantidades son depositadas en el cerebro, principalmente en la sustancia gris y los ganglios basales. La toxicidad aparece si la absorción excede de 0.5 mg/kg/día. El plomo ingresa al organismo por vía digestiva, cutánea o respiratoria si las partículas son menores de 1 mm. El plomo atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta, y se excreta 90% por las heces, 10% en la orina y cantidades mínimas por sudor, saliva, leche, pelo y uñas. Afecta la función enzimática al unirse al grupo sulhídrilo de las proteínas, causando muerte celular y lesión tisular al desnaturizar las proteínas intracelulares; su vida media es de 1 a 2 meses, pero en el hueso puede ser hasta de seis meses. Los agentes quelantes del plomo lo eliminan en forma lenta de la sangre y los tejidos blandos; su periodo de semlelimnación es de 24 a 40 días. En el cuadro 193-1 se señalan algunas sustancias que contienen plomo.

Como resultado del desarrollo industrial, el uso del plomo se ha incrementado en diversas áreas, lo que ha incrementado la posibilidad de intoxicación por este elemento químico

El plomo ingresa al organismo por vía digestiva, cutánea o respiratoria, y la toxicidad aparece si la absorción excede de 0.5 mg/kg/día

INTOXICACIÓN AGUDA

La intoxicación aguda se debe a la ingestión de compuestos solubles en ácido o a inhalación de vapores de plomo; rara vez ocurre y por lo general se produce de manera

Cuadro 193-1. Sustancias y materiales que contienen plomo

Acumuladores	Hule	Pinturas industriales
Aleaciones de latón	Insecticidas	Plásticos
Anticorrosivos	Juguetes	Polvo casero
Cenizas	Metal de imprenta	Soldaduras
Esmalte de alfarería	Periódicos	Whisky ilegal
Forros de cables eléctricos	Pilas eléctricas	
Gasolina	Pinturas	

accidental; la frecuencia de muerte es elevada (cerca de 80%) y ocurre en uno o dos días. Las principales manifestaciones clínicas se enumeran en el cuadro 193-2.

INTOXICACIÓN CRÓNICA

La intoxicación crónica por plomo puede causar signos y síntomas del sistema nervioso central e incluso ocasionar crisis convulsivas, coma y manifestaciones de edema cerebral

La intoxicación crónica se denomina saturnismo y se ha dividido en seis categorías, dependiendo de los órganos afectados; con frecuencia se relaciona con la actividad laboral y las manifestaciones clínicas dependen del órgano implicado.

Efectos gastrointestinales

Se afecta el músculo liso intestinal y se produce anorexia, malestar general, estreñimiento, diarrea, sabor metálico persistente, espasmo intestinal, ataques paroxísticos de dolor, rigidez muscular e hipersensibilidad de la pared abdominal.

Efectos neuromusculares

Se produce la entidad rara denominada parálisis por plomo, que es una manifestación de intoxicación subaguda avanzada; ocurre debilidad muscular y fatiga fácil, y los grupos musculares más afectados son los más activos (extensores del brazo, muñeca, dedos y músculos extraoculares). Aparece neuropatía periférica desmielinizante.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Cuando afecta a este órgano se ha denominado intoxicación subclínica y ocurre la denominada encefalopatía por plomo, que es más frecuente en niños; los síntomas tempranos pueden ser torpeza, vértigo, ataxia, cefalea, insomnio, inquietud, delirio, convulsiones tónico-clónicas, excitación, confusión, letargia y coma, vómito en proyectil y alteraciones visuales; puede presentarse meningitis proliferativa, edema cerebral grave, hemorragias puntiformes, gliosis y áreas de necrosis focal. Cuando se afecta el sistema nervioso central, la mortalidad es aproximadamente de 25%. En los niños, la lesión del sistema nervioso central en desarrollo ocasiona daño irreversible cuya magnitud se relaciona directamente con la edad y el tiempo de exposición.

Efectos hematológicos

Cuando la concentración de plomo se acerca a 80 mg/100 ml se produce un punteado basófilo en los eritrocitos, anemia microcítica hipocrómica, acumulación de protoporfirina IX y hierro.

Efectos renales

Ocurre nefrotoxicidad por dos mecanismos principales. El primero es un trastorno tubular reversible y el segundo nefropatía intersticial irreversible con proteinuria, hematuria y cilindruria; también existe hiperuricemia.

Cuadro 193-2. Manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda por plomo

Digestivas	Sobre el sistema nervioso central
Sabor metálico, resequedad de mucosas, dolor abdominal intenso, vómito, diarrea, estreñimiento	Parestesias, cefalea, vértigo Debilidad muscular, convulsiones Estupor, coma
Sistémicas	
Estado de choque	

Otros efectos

Color ceniciento de la cara, palidez de los labios, punteado retiniano y disminución del tono muscular.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico debe realizarse según el cuadro clínico, los antecedentes de exposición y la determinación de concentración sanguínea de plomo. Las concentraciones séricas superiores a 25 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ con protoporfirinas eritrocitarias libres superiores a 35 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ sugieren el diagnóstico. Los valores normales de plomo en sangre en niños y adultos son alrededor de 10 a 20 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. La excreción de plomo en orina es mayor de 80 $\mu\text{g}/\text{día}$, y las cifras de coproporfirina urinaria superiores a 0.8 mg/L ; la concentración de ácido levulínico en orina es de 19 mg/L . Si esta intoxicación coexiste con glucosuria, hematuria y proteinuria pueden ocurrir envenenamientos sintomáticos. Hay una prueba de movilización de edetato disódico de calcio que ayuda a determinar si hay carga corporal aumentada de plomo en personas con exposición previa. Esta prueba suele ser positiva cuando la determinación es mayor a 0.6 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Desde el punto de vista radiológico, en niños de dos a cinco años de edad con envenenamiento crónico es común encontrar bandas transversas de densidad aumentada en los cartílagos de crecimiento, y las bandas múltiples indican episodios de envenenamiento. Si recientemente se han ingerido productos con plomo, en las placas simples de abdomen puede aparecer material radiopaco, principalmente en rectosigmoides. La tomografía de cráneo sólo muestra edema cerebral.

Además de los datos clínicos y el antecedente de exposición, el diagnóstico se establece cuando existen cifras séricas mayores de 25 $\text{mg}/100\text{ ml}$ de plomo o protoporfirinas eritrocitarias libres superiores a 35 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

TRATAMIENTO

El tratamiento se iniciará en cuanto se tenga el diagnóstico preciso, con medidas de urgencia. Los compuestos de plomo solubles que se han ingerido deberán eliminarse mediante lavado gástrico con sulfato de magnesio diluido o con solución de sulfato de sodio, o utilizando quelantes (cuadro 193-3). Los cuidados generales consisten en mantener hidratación adecuada, volumen urinario diario de 350 a 500 $\text{ml}/\text{m}^2/24\text{ h}$. En caso de convulsiones se administrará diazepam en las dosis convencionales, y se establecerán medidas antiedema cerebral. En casos de encefalopatía aguda se utiliza un doble esquema a base de edetato disódico de calcio ($\text{CaNa}_2\text{ EDTA}$) en dos dosis de 50 a 75 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$, IM o IV, por cinco días, sin exceder una dosis total de 500 mg/kg ; se administrará cuatro horas antes que el dimercaprol intramuscular en dosis de 4 mg/kg c/4 h durante 48 h, posteriormente c/6 h por 48 h, y por último c/12 h por 7 días. Otro fármaco utilizado es la D-penicilamina, que se administra por vía oral; la dosis es de 250 mg c/6 h por cinco días sin exceder 40 mg/kg . En los casos que no haya respuesta adecuada a los quelantes se administrarán barbitúricos y diazepam para el control de la hiperactividad. En los cuadros 193-4 y 193-5 se resume el manejo de la intoxicación crónica y de la encefalopatía, respectivamente.

PRONOSTICO

El pronóstico es bueno con tratamiento adecuado y la mortalidad es menor de 25 %; de los pacientes que presentan encefalopatía por plomo, 50% permanecen con daño mental

Cuadro 193-3. Tratamiento en caso de intoxicación aguda

1. Eméticos: apomorfina, sulfato de cobre
2. Lavado gástrico: sulfato de magnesio o sodio a 25%
3. EDTA Ca: 5 g en 500 ml SC a 5%, IV, 50 gotas/mln
Adulto: 15 a 50 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$
Niños: más de 30 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$
4. Tratamiento sintomático

Cuadro 193-4. Tratamiento en caso de intoxicación crónica

1. Alejar al paciente de toda exposición a plomo
2. EDTA CA: 5 g en 500 ml SC a 5%, IV; cinco horas, 5 días por semana por 5 semanas
3. Prohibir alcohol y tabaco

Cuadro 193-5. Medidas generales en caso de encefalopatía por plomo

1. Manejo del edema cerebral con solución de manitol a 20%, 5 ml/kg, IV, a una velocidad que no exceda 1 ml/min
2. Control de convulsiones con fenobarbital, difenilhidantoína o diazepam
3. Control de hipertermia
4. Mantener flujos urinarios entre 350 y 500 ml/m²/24 h

permanente. La recuperación completa de otras formas de envenenamiento por plomo requiere hasta un año.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Aposhian H. Mobilization of heavy metals by newer, therapeutically useful chelating agents. *Toxicology* 1995;97:23.
- Dreisbach R, Robertson W. Envenenamiento por metales. En: Dreisbach R, Robertson W (ed). *Manual de Toxicología Clínica*. 6ª ed. México: El Manual Moderno, 1988;205.
- Klassen C. Metales pesados y antagonistas de los metales pesados. En: Goodman A, Rail T, Nies A, Taylor P. *Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª ed. México: Interamericana, 1991; 1537

194 ■ Otras intoxicaciones

Félix Rojas Cruz
Asisclo J. Villagómez Ortiz

SALICILATOS

La intoxicación por salicilatos es una de las más frecuentes en el mundo, y los compuestos de este grupo que se utilizan más a menudo son los ácidos acetilsalicílico (aspirina), salicílico y metilsalicílico, los cuales son una causa común de intoxicación. Después de absorberse en estómago e intestino delgado, el ácido acetilsalicílico se hidroliza formando ácidos salicílico y acético; el metilsalicilato está presente en ungüentos en altas concentraciones, lo que conviene saber debido al riesgo que existe, aunque no es causa frecuente de intoxicación.

La aspirina se utiliza como analgésico y antipirético, y tiene también propiedades antiinflamatorias, y es antiagregante plaquetario al disminuir la capacidad adhesiva de las plaquetas, acción que se produce al inhibir la síntesis de prostaglandinas. La aspirina es rápidamente absorbida y alcanza niveles terapéuticos pico en dos horas; en el plasma, 50 a 80% del salicilato se une a la albúmina y el resto queda ionizado en forma activa; la dosis letal de esta sustancia varía entre 0.2 y 0.5 g/kg, y los efectos tóxicos aparecen con cifras plasmáticas de 30 mg/100 ml. Tiene efecto estimulante sobre el sistema nervioso central, el cual provoca hiperpnea y alcalosis metabólica con aumento de la excreción de potasio. La pérdida de líquidos y electrolitos por la fiebre, el aumen-

La aspirina tiene efecto estimulante sobre el sistema nervioso central que provoca hiperpnea y alcalosis metabólica con aumento de la excreción de potasio

to de la frecuencia respiratoria y del metabolismo, el ayuno con cetosis, la inhibición del ciclo de Krebs y la acumulación de metabolitos orgánicos causan acidosis metabólica con intervalo aniónico elevado. La mayor permeabilidad de los vasos pulmonares puede causar edema pulmonar agudo no cardiogénico; la elevación de transaminasas manifiesta daño hepático; también existe mala utilización de la vitamina K a nivel hepático con disminución de la trombina, aunque la hemorragia es rara. Las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la intoxicación aguda leve y grave se señalan en los cuadros 194-1 y 194-2.

Ni las tiras reactivas ni el cloruro férrico proporcionan con exactitud las cantidades de salicilatos en sangre, por lo que las determinaciones séricas deben realizarse al ingreso y posteriormente cada una a dos horas, hasta que descendan, pero básicamente hasta que exista estabilización clínica. La eliminación del fármaco por el tubo digestivo es útil aun 24 horas después de su ingestión e incluso a las 60 horas si son preparaciones de liberación retardada empleando compuestos de carbón activado en dosis múltiples. La irrigación total intestinal está indicada en preparados con cubierta de liberación lenta. La alcalinización de la orina favorece la excreción urinaria y disminuye el período de eliminación sérica. La destoxificación extracorpórea es útil cuando ocurre deterioro clínico (pese al tratamiento de sostén), disfunción persistente de órganos vitales, condiciones con menor depuración del tóxico (insuficiencia hepática y renal) y en edades extremas de la vida.

En la intoxicación por aspirina, la eliminación del fármaco del tubo digestivo es útil aun 24 horas después de su ingestión e incluso a las 60 horas si son preparaciones de liberación retardada, empleando compuestos de carbón activado en dosis múltiples

ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

Estos elementos se absorben en el intestino delgado; las concentraciones máximas ocurren en plasma y se alcanzan dos a ocho horas después de la administración. Actúan bloqueando la recaptación de noradrenalina y serotonina, lo que favorece la acumulación de neurotransmisores amonérgicos. Tienen actividad anticolinérgica central o periférica, efecto que al predominar en algunas intoxicaciones retrasa el vaciamiento gástrico. El cerebro, el corazón y el hígado tienen captación tisular muy alta; los fármacos se metabolizan en el hígado y producen metabolitos activos con circulación enterohepática.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Se observan convulsiones frecuentes en las primeras seis a ocho horas después de la ingestión, así como estupor, coma, bradicardia; diversos grados de bloqueo AV o de rama, extrasístoles ventriculares e hipotensión, lo cual significa intoxicación grave (cuadro 194-3).

Las manifestaciones cardiovasculares graves se presentan por inhibición de los canales rápidos del sodio con retraso de la fase 0 de la despolarización, bloqueo de los neurotransmisores adrenérgicos alfa en las terminaciones postsinápticas de las neuronas simpáticas, con dilatación vascular y depleción de noradrenalina. La acidemia favorece la actividad plasmática del fármaco. Las alteraciones pulmonares pueden incluir broncoaspiración, edema pulmonar no cardiogénico y síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA), y se vinculan con mayor mortalidad. Los síntomas se presentan por lo general una a dos horas después de la ingestión.

Cuadro 194-1. Manifestaciones clínicas de intoxicación por salicilatos

<i>Aguda leve</i>	<i>Grave</i>
Taquicardia	Coma
Tinnitus	Convulsiones
Hiperpnea	Edema pulmonar
Fiebre	Insuficiencia respiratoria
Vómito	Insuficiencia renal
Vértigo	Insuficiencia cardiovascular
Letargia	
Confusión mental	

Cuadro 194-2. Alteraciones de laboratorio en la intoxicación por salicilatos

Leucocitosis	Aumento del hematócrito
Trombocitosis	Pérdida de la relación de azoados
Hipernatremia	Proteinuria
Prolongación del tiempo de protrombina	Hematuria

El diagnóstico es clínica y los niveles séricos del fármaco no se relacionan con los datos de intoxicación grave.

Tratamiento

En la intoxicación por antidepresivos tricíclicos, el tratamiento diabético no es de utilidad

El lavado gástrico debe realizarse en las primeras seis horas de ocurrida la ingestión con carbón activado en dosis múltiples, iniciando con 1 g/kg de peso corporal más un purgante, y posteriormente sólo cada dos a cuatro horas en dosis de 0.5 a 1 g/kg, lo que servirá para absorber el fármaco y disminuir la circulación enterohepática. La eliminación extracorpórea no es útil por los grandes volúmenes de distribución de estos fármacos y su unión a proteínas. El bicarbonato de sodio corrige la acidemia y aporta sodio que neutraliza el bloqueo de los canales del sodio para disminuir el riesgo de insuficiencia cardiovascular, que es la principal causa de muerte. Se deben evitar los antiarrítmicos de las clases "1a" y "1c", y la lidocaína es lo ideal. La hipotensión debe tratarse con sustitución de volumen, noradrenalina, fenilefrina o dopamina, según sea necesario, una vez corregida la acidosis metabólica. Las convulsiones generalizadas se deben tratar con diazepam, en tanto que el tratamiento pulmonar depende de las complicaciones a este nivel.

ACETAMINOFEN

El paracetamol es el fármaco más relacionado con las sobredosis, es de fácil absorción gastrointestinal, se metaboliza en el hígado (90% se convierte en conjugados sulfatados o glucurónidos inactivos), 5% es excretado por la orina como tal y el resto es metabolizado por las oxidasas de función mixta del P450 en TV-acetilparabenzoquinonimina. Es un tóxico que al unirse al hepatocito, donde provoca lisis celular, es reducido por el grupo sulfhidrilo del glutatión a conjugados inócuos de mercaptopurato, aunque este mecanismo se satura con dosis de 140 mg/kg de paracetamol en los niños o de 7.5 kg en los adultos, con lo que aparecen datos de intoxicación.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

En las primeras 24 horas no hay síntomas o son mínimos (náuseas, vómito, diaforesis); posteriormente se observa hepatomegalia dolorosa, con elevación de enzimas hepáticas

Cuadro 194-3. Cuadro clínico en la intoxicación por antidepresores tricíclicos

Leve	Grave
Agitación	Convulsiones
Hiperreflexia	Estupor o coma
Taquicardia	Bradicardia
Rubor	Bloqueo auriculoventricular
Midriasis	Bloqueos de rama
Retención urinaria	Extrasístoles ventriculares
Hipomotilidad intestinal	Hipotensión
Mioclonías	Alucinaciones

en las 72 a 96 horas siguientes a la ingestión, en que sucede el mayor grado de daño hepático, e incluso puede presentarse insuficiencia hepática fulminante. Las transaminasas podrían llegar hasta 10 000 UI/L. Asimismo, se comprueba prolongación del tiempo de protombina, aumento de las bilirrubinas, hipoglucemia, acidosis metabólica e hiperamonemia. Hasta en 25% de los casos ocurre insuficiencia renal como consecuencia de la magnitud de la insuficiencia hepática o por daño directo en los riñones por mecanismos semejantes al daño estructural hepático. La muerte se produce entre el tercero y el quinto día por insuficiencia multiorgánica, hemorragia, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA) o edema cerebral.

Los pacientes que sobreviven cursan con regeneración hepática completa. Es indispensable la determinación sérica de acetaminofén en término de 24 a 72 h después de su ingestión, sobre todo cuando se desconoce la cantidad ingerida. El resultado se compara con el nomograma de tratamiento por sobredosis de acetaminofén, iniciándose si los valores están en la línea inferior o por arriba de ella.

Tratamiento

El tratamiento con carbón activado en dosis única es útil en las cuatro horas siguientes a la ingestión. La N-acetilcisteína tiene su mayor eficacia a las 8 a 10 horas de ocurrido el consumo; aunque su administración durante las primeras 24 horas está fuera de discusión, la morbilidad en la insuficiencia hepática fulminante disminuye aun cuando se retrase su administración. La dosis oral recomendada es de 140 mg/kg, seguida de 70 mg/kg cada cuatro horas (17 dosis). Los efectos secundarios incluyen náuseas, vómito y dolor epigástrico. La dosis intravenosa es de 150 mg/kg en bolo durante 15 minutos, posteriormente 50 mg/kg en cuatro horas y finalmente 100 mg/kg durante 16 horas. Se recomienda en problemas relacionados con embarazo, insuficiencia hepática fulminante o cuando existen elevaciones séricas de acetaminofén muy importantes con vómitos persistentes 12 a 16 horas después de su ingestión.

El mayor grado de lesión hepática sucede entre las 72 y 96 horas posteriores a la ingestión; las transaminasas pueden llegar incluso a 10 000 UI/L.

En la intoxicación por acetaminofén, el tratamiento con carbón activado en dosis única es útil en las 4 h siguientes a la ingestión; la N-acetilcisteína tiene su mayor eficacia a las 8 a 10 horas después de ocurrido el consumo.

La dosis oral recomendada de acetilcisteína es de 140 mg/kg, seguida de 70 mg/kg cada 4 h (17 dosis), en tanto que la dosis intravenosa es de 150 mg/kg en bolo durante 15 minutos, posteriormente 50 mg/kg durante 4 h y finalmente 100 mg/kg durante 16 horas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Brett AS, Rothschild N, Gray R, Perry M. Predicting the clinical course in intentional drug overdose: implication for use of intensive care unit. *Arch Intern Med* 1987; 147:133.
- Dreisbach H, William R. *Toxicología Clínica*. 6ª ed. México: El Manual Moderno, 1993;14.
- Hoffman S, Goldfrank R. *Critical Care Toxicology*. New York: Churchill Livingstone, 1991;43.
- Kulig K. Initial management of ingestions of toxic substances. *N Engl J Med* 1992;326:1677.
- Newton E, Shih R, Hoffman R. Cyclic antidepressant overdose: A review of current management strategies. *Am J Emerg Med* 1994; 12:376.

195 ■ Politraumatismo

Raquel Méndez Reyes
Ricardo Guzmán Gómez

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El tratamiento de pacientes con traumatismo múltiple requiere amplia capacidad, conocimiento, juicio y destreza clínica. Los traumatismos en la actualidad constituyen un problema de salud pública en países industrializados y en subdesarrollados, y las muertes de origen traumático en Estados Unidos llegan por lo menos a 130 000 por año. En

En México, la muerte por traumatismos ocupa el primer lugar entre la población económicamente activa.

México se considera una de las primeras cinco causas de muerte y es la principal entre gente económicamente activa. Los motivos más frecuentes son los accidentes automovilísticos, los ocasionados por violencia social y las caídas. En Estados Unidos es la cuarta causa de mortalidad global. Las lesiones más comunes son los traumatismos craneoencefálicos, seguidos por traumatismo de tórax, abdomen, pelvis y huesos largos, lo que ocasiona preocupación, ya que incide primordialmente en la población económicamente activa y significa un alto costo, mayor tiempo de incapacidad y pérdida de productividad.

FISIOPATOLOGIA

Cuando ocurre agresión en algún órgano se produce estimulación simpática suprarrenal que tiene como finalidad proteger al individuo contra el estrés y la hipovolemia mediante vasoconstricción venosa y arteriolar, lo que provoca incremento de la frecuencia y contractilidad cardíaca, y metabólicamente se induce glucogenólisis, movilización de grasas y disminución de la secreción de insulina, lo cual da lugar a hiperglucemia como respuesta metabólica al traumatismo. Si hay choque hemorrágico disminuye la perfusión renal, lo que determina aumento de la secreción de renina, mayor producción de angiotensina II, que es un octapéptido con potente acción vasopresora, y actúa como principal estímulo para la liberación de aldosterona, lo cual aumenta la retención de sodio, agua y excreción de potasio a nivel renal; esta disminución del volumen sanguíneo también se refleja por reducción de la presión auricular izquierda, lo que estimula la secreción de hormona antidiurética que incrementa la resorción de agua por los túbulos distales y los túbulos colectores. Poco después de un traumatismo grave se observa incremento de la secreción de ACTH y endorfinas, que reducen la percepción al dolor e inducen vasodilatación, con mayor tendencia a la hipotensión; los tejidos afectados liberan enzimas proteolíticas, polipéptidos y otras sustancias que ejercen efectos hemodinámicos y metabólicos intensos que pueden estimular al sistema de complemento, la coagulación y las cascadas de las mismas y cininas.

Las manifestaciones dependen principalmente de la respuesta inflamatoria sistémica que está mediada por la interleucina-1

La interleucina-1 (IL-1) es una citocina que representa un mediador importante producido por macrófagos que han sido activados por la herida misma, la cual ocasiona en gran medida las manifestaciones clínicas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica común en este grupo de enfermos. Las consecuencias de traumatismos múltiples en un sujeto dependerán de su apropiado y oportuno tratamiento.

Deberán conocerse los mecanismos que desencadenan la muerte en este grupo de enfermos; por tanto, en presencia de un paciente con politraumatismo, en los primeros segundos a minutos de la agresión inicial las causas más frecuentes de muerte se deben a rotura miocárdica o lesión de grandes vasos. El segundo "pico de muerte", que comprende desde la primera hora hasta las cuatro horas siguientes, se ha denominado "la hora dorada", ya que en este momento el diagnóstico oportuno de las lesiones y el adecuado tratamiento reducen la mortalidad significativamente. Las lesiones más frecuentes en este periodo son contusión miocárdica, contusión pulmonar, traumatismo craneoencefálico grave, contusión abdominal con lesión a viscera maciza o hueca, cerrada o abierta; neumotorax a tensión, neumotorax abierto, hemotórax masivo. El tercer pico de muerte corresponde de la primera hasta la quinta semana después de la lesión y las causas más comunes se deben a sepsis y disfunción orgánica múltiple (cuadro 195-1). Se estima que los resultados mejorarán sustancialmente si se efectúa el

Cuadro 195-1. Causas de muerte según el tiempo transcurrido después de un traumatismo múltiple

I. En la primera hora	III. De la primera a la quinta semana
Lesión de grandes vasos	Sepsis
Rotura de miocardio	Disfunción orgánica múltiple
II. De la primera a la cuarta hora	
Lesión cefálica significativa	
Choque hipovolémico	
Lesiones múltiples	

transporte inmediato del paciente a un centro especializado para atención del politraumatizado, en donde sea posible iniciar una reanimación rápida y atención médica definitiva.

TRATAMIENTO

El curso avanzado del American College of Surgeons sobre apoyo vital en el traumatismo divide la reanimación del paciente con lesiones traumáticas como sigue:

- a. Tratamiento inicial de problemas potencialmente fatales
- b. Examen rápido del paciente en su totalidad
- c. Control continuo
- d. Atención definitiva y traslado del paciente

Como primer paso se aplica el ABC de la reanimación: vía respiratoria permeable, respiración y apoyo circulatorio, rápida evaluación del estado neurológico, así como prioridades mediante selección (triage). En el cuadro 195-2 se mencionan los problemas en una lista de prioridades.

El mantenimiento de la vía respiratoria consiste en estabilización de la columna cervical (esto se logra con tracción de la mandíbula y la lengua hacia adelante); ventilación e intubación orotraqueal o nasotraqueal según la lesión; si hay obstrucción de la vía aérea puede requerirse cricotiroidectomía; mantener circulación adecuada con control de la hemorragia y la hipovolemia; es indispensable la vigilancia estrecha con medición de presión arterial, pulso, frecuencia cardíaca y diuresis; en casos de pérdida sanguínea evidente sin visualizar sangrado activo deberá sospecharse hemorragia intraabdominal o secuestros por fracturas, principalmente de pelvis; en casos de traumatismo craneoencefálico grave es prioritaria la vigilancia estrecha mediante la escala de Glasgow (cuadro 195-3).

Para mantener una adecuada circulación se deberán colocar catéteres periféricos de gran calibre (dos o tres), principalmente por vía antecubital o en la yugular externa. Para instalar un catéter venoso central en la reanimación del paciente politraumatizado se requiere que no haya otro acceso venoso disponible, que se vaya a efectuar medición de la presión venosa central o que se necesite introducir catéteres a la arteria pulmonar o la inserción de marcapasos; cuando no existan estas indicaciones no estará justificada la colocación de un catéter central de urgencia, pues se ha observado mayor incidencia de complicaciones, como neumotorax o hematomas, lesión o desgarro vascular; si no es posible encontrar venas periféricas o centrales en niños menores de tres años de edad, la introducción de una aguja espinal calibre 18 en el extremo proximal de la tibia o en el distal del fémur permite comprobar velocidades de flujo promedio de 1.7 ml/mln.

Si en los adultos persiste el choque más de 30 mln luego de la llegada del paciente al hospital, el índice de mortalidad suele ser superior a 50%. Cuando continúa la hipovolemia en ausencia de hemorragia externa se debe sospechar hemorragia intraabdominal, por lo que está indicado el lavado peritoneal, que deberá realizarse cuando el enfermo muestre inestabilidad hemodinámica a pesar del manejo adecuado de líquidos; si hay daño neurológico notable o se encuentra bajo intoxicación etílica; las hemorragias asociadas a fracturas deben ser consideradas dentro de la pérdida sanguínea aproximada de cada una de ellas (1 000 a 2 000 ml en las fracturas de pelvis; 500 a 1 000 ml en las de fémur; 250 a 500 ml para tibia o húmero y 125 a 250 ml en casos de fracturas de huesos de menor tamaño). Se deben tomar muestras de sangre para tipificación y cruzamiento, y para medir niveles séricos de tóxicos; éstas deberán obtenerse al realizar el acceso venoso.

Las condiciones para colocar un catéter venoso central en la reanimación del paciente politraumatizado incluyen las siguientes: cuando no existe otro acceso venoso disponible; si se requiere medición de la presión venosa central; si se necesita introducir catéteres a la arteria pulmonar o para la inserción de marcapasos

Cuadro 195-2. Prioridades en el manejo del politraumatismo

Iniciar cuidados en el lugar del accidente	Triage (selección)
Disponer de personal capacitado y organizado	Prevención de lesiones adicionales
ABC de la reanimación	Revaloración frecuente
Transporte prehospitalario rápido y apropiado	Vigilancia estrecha

Cuadro 195-3. Escala de Glasgow

Valor en puntos		Valor en puntos	
Respuesta motora		Apertura ocular	
Obedece	6	Espontánea	4
Localiza	5	Ante la voz	3
Retrae	4	Al dolor	2
Flexión anormal	3	Ninguna	1
Respuesta extensora	2		
Ninguna	1	Total	3 a 15
Respuesta verbal			
Orientada	5		
Conversión confusa	4		
Palabras inapropiadas	3		
Sonidos incomprensibles	2		
Ninguna	1		

El manejo con líquidos ha sido controvertido, tanto con cristaloides como con coloides; se deberá manejar una proporción de 3:1 de cristaloides:coloides; pueden requerirse alrededor de 3 000 a 4 000 ml en el curso de 15 a 30 min, con lo que bastará para elevar las cifras de presión arterial a niveles adecuados; los agentes coloidales más utilizados son albúmina, polimerizado de gelatina y pentalmidón; obviamente, en caso de gran pérdida sanguínea la elección será disponer de sangre. Se debe vigilar el estado neurológico mediante la escala de Glasgow, la cual además es útil para fines pronósticos. La estabilización de las fracturas reduce la incidencia de complicaciones posteriores, ya que se ha observado embolia grasa, incremento del síndrome de respuesta inflamatoria y disfunción orgánica múltiple, entre otras. Conviene señalar que la adecuada protocolización del tratamiento reduce el número de complicaciones y la mortalidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bone R, Balk R, Cerra F, et al. Definitios for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. *Chest* 1992;101:1644.
- Certo T, Rogers F, Plocher D. Review of fatally injured patients in a rural state 5 years follow up. *J Trauma* 1983;23:559.
- Dries D. Initial management of trauma. *En: Zimmerman J (ed). Multidisciplinary Critical Care Board Review Course, American Society Critical Care Medicine. California: Anaheim, 1998;529.*
- Jorden R. Multiple trauma. *En: Rosen P, Barkin R (ed). Emergency Medicine. 3rd ed. St. Louis: Mosby Year book, 1992;268.*
- Milzman D, Sodestrom C. Substance use disorders in trauma patients, diagnosis, treatment and outcome. *CritCare Clin* 1994;10:195.
- Shapiro M. Traumatic shock: Nonsurgical management. *En: Parrillo J (ed). Current Therapy in Critical Care Medicine. St Louis: Mosby, 1998;192.*
- Thal ER. Advanced Trauma Life Support. Course for Physicians, 1993.

196 ■ Quemaduras

Jorge A. Castañón González

DEFINICIÓN

La piel es un órgano semipermeable que cubre la superficie corporal; tiene numerosas funciones, como proteger al organismo contra agentes nocivos del exterior, conservar

los líquidos corporales y regular la temperatura. Cuando estas funciones se alteran por efecto de una quemadura, la serie de sucesos clínicos que se presentan se hallan en relación directa con lo extenso de la lesión (expresada en porcentaje de superficie corporal), la profundidad de la misma (expresada en capa de la piel o estructuras anatómicas subyacentes afectadas) y la presencia de complicaciones o lesiones asociadas.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las quemaduras son un problema de alta frecuencia, y aunque ésta no se conoce con certeza, se piensa que es alrededor de 1 % en la población de Estados Unidos cada año; casi en 50% de ellas quedan secuelas que impiden que los afectados realicen sus actividades diarias. Se sabe que en ese país ocurren alrededor de 6 000 muertes al año secundarias a quemaduras. Un gran porcentaje son secundarias a accidentes, y las regiones corporales más afectadas son las extremidades superiores y la cabeza. El mayor número de casos sucede en el tercer decenio de vida, en tanto que la cantidad de muertes es significativamente superior en niños y ancianos, aunque los índices de mortalidad son sensiblemente menores que los informados hace tres o cuatro decenios, cuando había una mortalidad de 50% en adultos jóvenes con quemaduras de 50% de la superficie corporal; en estas condiciones, la tasa actual es inferior a 10 por ciento.

Las quemaduras tienen mayor incidencia en el tercer decenio de vida y las muertes son significativamente superiores en niños o ancianos

La mortalidad en adultos jóvenes con quemaduras de 50% de la superficie corporal actualmente es inferior a 10%

CLASIFICACIÓN Y FISIOPATOLOGIA

Las quemaduras se pueden clasificar de acuerdo con su profundidad, porcentaje de superficie corporal afectada, localización, así como su asociación a otras lesiones.

Profundidad

Las quemaduras de primer grado son superficiales y afectan sólo la capa más externa de la epidermis; el prototipo es la quemadura solar o por líquidos calientes; se caracteriza por lesiones eritematosas sin formación de vesículas. Hay dolor como consecuencia de la liberación de prostaglandinas, el cual mejora en 48 a 72 horas; tardan en sanar cinco a 10 días y no dejan cicatriz residual, por lo que la recuperación *ad integrum* es la regla.

Las quemaduras de primer grado son superficiales y afectan sólo la capa más externa de la epidermis; el prototipo es la quemadura solar o por líquidos calientes; se caracteriza por lesiones eritematosas sin formación de vesículas

En las quemaduras de segundo grado se afecta toda la epidermis y la dermis en cantidad variable; cursan con formación de vesículas, las lesiones son dolorosas y por lo general hay hiperemia, pero puede notarse palidez si la lesión se extiende a la dermis o disminuye el flujo sanguíneo por edema; este último es consecuencia del aumento de permeabilidad capilar. Las quemaduras de segundo grado pueden ser superficiales si se respetan los dos tercios inferiores de la dermis y tardan en sanar de 10 a 14 días con cicatriz mínima, en tanto que en las de segundo grado profundas la dermis está coagulada y sólo se respetan unas cuantas células epiteliales, folículos pilosos y glándulas sudoríparas. El dolor es menos importante que en las más superficiales; tardan en sanar hasta más de un mes, siempre y cuando no se infecten. En este grupo no es común la formación de vesículas y dejan como secuela cicatrices extensas, sobre todo cuando no se utiliza injerto de piel.

Las quemaduras de segundo grado afectan toda la epidermis y la dermis en grado variable, y se caracterizan por la formación de vesículas

Las quemaduras se clasifican como de tercer grado cuando se quema por completo la epidermis y la dermis. El tejido quemado da la apariencia de ser avascular, es amarillo pálido con zonas negruzcas como consecuencia de coagulación y necrosis de toda la dermis y elementos epidérmicos, incluso pueden apreciarse los vasos trombosados; son profundas, por lo que se requiere un injerto para lograr el cierre de las heridas.

Las quemaduras de tercer grado ocurren cuando se quema por completo la epidermis y la dermis; el tejido quemado da la apariencia de ser avascular, es amarillo pálido con zonas negruzcas como consecuencia de coagulación y necrosis de toda la dermis

Las quemaduras complejas (cuarto grado) son las que involucran fascia, músculo, tendones, nervios, hueso o ambos; por lo general tardan en sanar meses y dejan secuelas importantes.

Las quemaduras de cuarto grado incluyen fascia, músculo, tendones, nervios, hueso o ambos; tardan en sanar meses y dejan secuelas importantes

Extensión

La extensión de la superficie corporal afectada por la quemadura en el adulto se determina mediante el método descrito por Lund y Browder, o regla de los nueve, en la cual

el cuerpo se divide en áreas que comprenden 9% o múltiplos de 9 (extremidades superiores 9%, inferiores 18%, superficie anterior toracoabdominal 18%, cabeza 9%, etc.).

Localización

Las quemaduras que ameritan hospitalización de acuerdo con su localización son en cara, oídos, perineo, pies, manos y genitales, pero también son determinadas por la profundidad y la extensión de la lesión

Según este grupo, las áreas de quemadura con alto riesgo y que ameritan hospitalización son en cara, ojos, oídos, perineo, pies y genitales, aunque esto también estará determinado por la profundidad de la lesión.

Enfermedades asociadas

La lesión por inhalación y las fracturas son las alteraciones que con mayor frecuencia se asocian a estos pacientes y agravan el pronóstico. La edad también es un factor importante, ya que la mortalidad se incrementa conforme se tiene mayor edad y el pronóstico es más malo para los mayores de 75 años.

Las zonas de necrosis tisular y las escaras son un excelente medio de cultivo para la colonización y subsecuente proliferación bacteriana, por lo que deben desbridarse quirúrgicamente ya que se consideran una fuente potencial de infección para los tejidos adyacentes y la circulación. Cuanto más grave sea la quemadura en relación con la extensión y profundidad, mayor será la repercusión sistémica. Esto se debe a que la liberación masiva de mediadores químicos por la necrosis tisular activa los sistemas implicados en la respuesta inflamatoria, en donde destaca el sistema de complemento que incrementa la permeabilidad capilar y estimula a las células cebadas y los basófilos para liberar histamina. También se libera la cascada del ácido araquidónico, que produce tromboxanos y prostaglandinas, sustancias vasoactivas que favorecen la quimiotaxis. La formación de edema se debe a incremento de la presión osmótica intersticial. La combinación de tejido necrótico, edema, pérdida de proteínas y de inmunoglobinas hace del paciente un huésped inmunodeficiente.

Las enfermedades previas, como diabetes mellitus, desnutrición o cáncer, ejercen efecto negativo tanto a nivel local en la cicatrización de la herida como en la repercusión sistémica.

TRATAMIENTO

El tratamiento integral del enfermo incluye una rápida evaluación de posibles lesiones de la vía aérea para determinar la necesidad de intubación orotraqueal

El tratamiento integral del paciente quemado incluye una rápida evaluación de posibles lesiones de la vía respiratoria para determinar la necesidad de intubación orotraqueal, ya que es frecuente la obstrucción de la vía respiratoria por inflamación de la mucosa laríngea en los casos de quemadura de la cara o de inhalación de tóxicos.

Una característica predominante de las quemaduras que afectan más de 25% de la superficie corporal es la rápida acumulación de edema en los tejidos blandos adyacentes y remotos a la lesión, con la subsecuente disminución progresiva del volumen plasmático y choque hipovolémico en las primeras 24 h posteriores a la quemadura.

La reanimación con líquidos isotónicos, como la solución de Ringer con lactato durante las primeras 24 horas, se puede calcular multiplicando la superficie corporal afectada por el peso en kilogramos del paciente por cuatro; la mitad de esta cifra deberá administrarse en las primeras ocho horas. Lo anterior irá seguido de plasma a razón de 0.5 ml/kg/porcentaje de superficie corporal quemada entre 24 y 36 horas.

La vigilancia clínica continua, la diuresis y los índices de perfusión tisular permitirán ajustar el tratamiento y determinar la necesidad de aporte extra de sangre y otros coloides. La reanimación con solución salina hipertónica se lleva a cabo con menor volumen y tiene como ventaja que se asocia a menos formación de edema. En presencia de rabdomiólisis se tratará de mantener la diuresis entre 1.5 y 3 ml/kg/h con el uso de manitol, si fuera necesario, y alcalinizar la orina con la administración de bicarbonato de sodio, ya que esto aumenta la solubilidad de la hemoglobina y la mioglobina en orina. Si se sospecha intoxicación por monóxido de carbono debe administrarse oxígeno suplementario a 100 por ciento.

La reanimación con líquidos isotónicos, como de Ringer con lactato, durante las primeras 24 horas se puede calcular multiplicando la superficie corporal afectada por el peso en kilogramos del paciente por cuatro; la mitad de la cifra deberá administrarse en las primeras ocho horas

Es importante administrar profilaxis antitetánica, como gammaglobulina hiperinmunitaria (250 a 500 U) y toxoide tetánico (Td, 0.5 ml) intramuscular cuando los sujetos no han sido inmunizados.

Una vez reanimado y corregido el choque hipovolémico, el mayor riesgo que corre el paciente es la infección de las lesiones y su progresión a sepsis grave o choque séptico, por lo que es de vital importancia el tratamiento local de las lesiones, que incluirá desbridamiento quirúrgico secuencial, escarotomía y uso de antibióticos, como sulfadiazina y nitrato de plata para prevenir o retrasar al máximo la infección secundaria y permitir el cierre de las lesiones lo más temprano posible, en particular antes de que se infecten con la ayuda de material biológico de uso temporal o de injertos cutáneos.

El uso de analgésicos narcóticos ayudará a disminuir el dolor, la respuesta sistémica y los requerimientos de líquidos.

Debido al estado de hipermetabolismo de estos pacientes, dentro del tratamiento integral es fundamental el apoyo nutricional metabólico en su modalidad enteral total, parenteral o mixta.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Jones L, Thompson D. Therapeutics for physical injury. Burns. En: Parrillo J (ed). Current Therapy in Critical Care Medicine. St Louis: Mosby, 1997;379.
- Lund C, Browder N. The estimation of burns. Surg Gynecol Obstet 1994;79:352.
- Spence R. Early management of the burn wound. Crit Care Report 1990;2:9.
- Watchel T. Epidemiology, classification, initial care, and administrative considerations for critical burned patients. Crit Care Clin 1985;1:3.

197 ■ Ahogamiento

Manuel Poblano Morales
José Manuel Conde Mercado

DEFINICIÓN

La terminología utilizada para los accidentes por sumersión es confusa, pero se puede definir *ahogamiento* como la asfixia o sofocación por inmersión en un medio líquido. *Casi ahogamiento* implica supervivencia después de la inmersión, pero la muerte puede ocurrir horas o días después de la recuperación inicial; a esto último también se le conoce como *ahogamiento secundario*. *Sofocación* o *asfixia* es el cese de la respiración que conduce a inconsciencia o muerte. *Hipotermia* es la temperatura corporal menor de 35 °C. Por su importancia, en lo sucesivo se analizará el casi ahogamiento.

Ahogamiento es la asfixia por inmersión en un medio líquido

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El ahogamiento es una de las tres causas más comunes de muerte en el grupo pediátrico en Estados Unidos y en los últimos años se le ha citado como la segunda causa de muerte. Gracias al desarrollo en las técnicas de reanimación cardiopulmonar (RCP) ha sido posible que muchos pacientes puedan sobrevivir al episodio de asfixia; sin embargo, existe un grupo de personas con casi ahogamiento, que aún con RCP eficaz mueren algunos días después por lesiones cerebrales anoxo-isquémicas. La mortalidad es variable, en algunas series con índices bajos de supervivencia. Los resultados dependen del

Casi ahogamiento implica que hubo recuperación después de la inmersión

Ahogamiento secundario es cuando el paciente muere minutos o días después de la recuperación inicial

tratamiento óptimo en el mismo sitio del accidente, del transporte, del área de urgencia y de la unidad de medicina crítica.

CLASIFICACIÓN

1. Casi ahogamiento húmedo indica que ha ocurrido la aspiración.
2. Casi ahogamiento seco se refiere a asfixia secundaria a laringospasmo sin aspiración.

FISIOPATOLOGÍA

Ningún caso de casi ahogamiento se considera igual, y la diversidad se relaciona con numerosos factores asociados, como las variaciones en la osmolaridad del agua (dulce o salada), intoxicación por alcohol o drogas, hipotermia, epilepsia y si se utilizó RCP o no. Sin embargo, la condición más importante es la duración de la hipoxia que por lo regular se desconoce; es decir, el tiempo en el que se inició la reanimación cardiopulmonar a partir del momento en que ocurrió el casi ahogamiento.

La explicación de la mayor hipoxemia en los pacientes con casi ahogamiento con agua de mar se debe a que los alveolos se llenan con agua salada (osmoles de 1 000) provocando movimiento de líquido plasmático en su interior, con equilibrio osmótico completo entre el alveolo y el plasma en plazo de seis horas, tiempo que se traduce en deterioro progresivo del intercambio de gases; en cambio, en la aspiración de agua dulce el líquido se absorbe rápidamente y desaparece de los alveolos. Independientemente del tipo de agua, el contacto de ésta con la membrana alveolar produce una reacción inflamatoria intensa con pérdida del surfactante pulmonar, lo que ocasiona exudado rico en proteínas dentro de los alveolos, el cual favorece el colapso alveolar y la formación de atelectasias.

Se calcula que la cantidad de agua que un paciente aspira puede ser tan alta como 22 ml/kg de peso corporal, aunque el porcentaje de pacientes que aspiran más de esta cantidad es bajo (15 %). Algunos minutos después de la aspiración de pequeñas cantidades de agua (2 a 5 ml/kg), los cortocircuitos intrapulmonares aumentan de valores normales (5 a 8 %) hasta cifras tan altas como 75 %, pero disminuyen a límite normal en algunos días, principalmente en personas que permanecen conscientes, clínicamente normales y cuya reanimación cardiopulmonar ha tenido éxito. La distensibilidad pulmonar por lo general se encuentra muy reducida después de la aspiración del agua, y la disminución es mayor cuando se trata de agua con pinturas, fertilizantes o aguas negras. En estudios de necropsia se ha observado que hasta 10% de las víctimas con ahogamiento no tenían agua en los pulmones. En consecuencia, el evento vascular hipóxico aumenta la resistencia vascular cerebral y por otro lado la barrera hematoencefálica se altera, lo que permite el paso de líquido y macromoléculas al interior del parénquima cerebral. El trastorno funcional, más que anatómico, de las paredes vasculares incrementa la presión osmótica intracelular y extracelular, que se manifiesta como edema cerebral. Por eso, en sobrevivientes es posible que la formación de edema cerebral sea lenta, y no es un problema al menos en las primeras 24 horas posteriores al rescate.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todas las víctimas tienen hipotermia por inmersión; si es menor de 30°C hay pérdida del estado de conciencia y a temperaturas menores de 28°C existe el riesgo de fibrilación ventricular o asistolia. En este caso las medidas de RCP pueden ser inútiles, ya que será imposible reanudar el ritmo cardíaco, por lo que la víctima recibirá esta reanimación por tiempo indefinido hasta que se normalice la temperatura. Es necesario considerar la posibilidad de lesión cervical al iniciar tratamiento de víctimas ahogadas que hayan estado practicando el deporte de "surf" o hayan estado buceando. Las complicaciones más importantes después del rescate se enumeran en el cuadro 197-1.

Existe mayor hipoxemia en los pacientes con casi ahogamiento con agua de mar porque provoca movimiento de líquido plasmático en el alveolo

En los sobrevivientes, el edema cerebral se presenta 24 horas después del rescate

Cuadro 197-1. Complicaciones después de casi ahogamiento

Hipertermia	Disfunción orgánica múltiple	Neumotorax
Crisis convulsivas	Necrosis traqueal	Neumonía
Hemorragia digestiva	SIRPA	Neumonía necrosante
Sepsis		

SIRPA, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, desde el reconocimiento de compromiso cardiopulmonar leve hasta la existencia de paro cardiorrespiratorio. Sin embargo, es necesario realizar exámenes de laboratorio y gabinete para conocer el grado de repercusión orgánica que pueda haber. Se deberá efectuar radiografía de tórax al ingreso a urgencias, aun cuando sea normal en la mayoría de los pacientes, además de gasometría arterial, que puede mostrar acidosis metabólica secundaria al estado de hipoxia tisular. La concentración de electrolitos séricos y hemoglobina es muy variable, porque está en relación con el tipo de agua y volumen aspirado. En la aspiración de agua dulce a menudo existe hemodilución con hiponatremia y disminución de la hemoglobina; por lo contrario, con agua de mar es posible encontrar hemoconcentración. La hipermagnesemia que aparece en el paciente ahogado con agua de mar puede dar una idea de que ha ocurrido aspiración.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial del paciente con sospecha de casi ahogamiento tiene cuatro prioridades: manejo eficaz de la hipoxia, restablecer la función cardiovascular, prevención de la pérdida de calor y traslado rápido al hospital. El tratamiento básico del paro cardiorrespiratorio será mediante RCP, con la misma técnica, independientemente del lugar en donde se atienda al paciente, ya sea en el sitio del rescate o en el hospital. Los puntos fundamentales son una vía aérea permeable, adecuada ventilación y oxigenación, y en caso necesario compresiones cardíacas externas. No se recomienda la maniobra de Heimlich (compresión brusca toracoabdominal) por sus posibles complicaciones, como inducción del vómito o agravamiento de la lesión espinal o visceral. Todos los pacientes con inmersión deben de ser hospitalizados aunque su condición inicial sea satisfactoria, ya que pueden presentar problemas después del rescate debido a pérdida de surfactante en los pulmones, desaturación o daño a las células alveolares por causas osmóticas o anóxicas.

La presión necesaria para insuflar los pulmones en una víctima de casi ahogamiento es mayor que para los pacientes con apnea de otras causas no pulmonares. La víctima inconsciente, pero que respira, debe ser atendida y transportada vigilando siempre la permeabilidad de la vía respiratoria por la posibilidad de regurgitación de grandes cantidades de agua y contenido gástrico. Casi nunca es necesario recalentar a la víctima como primera medida cuando la temperatura corporal se encuentra entre 33 y 36°C; es necesario recordar que la muerte cerebral no puede ser diagnosticada si existe hipotermia. En estos casos hay personas que logran su recuperación con temperatura corporal menor de 33°C, sin daño cerebral y cuya primera respiración se presentó 40 minutos después del rescate, pero si la asistolia persiste por más de una hora, la RCP puede ser inútil. En pacientes con casi ahogamiento que ingresan al servicio de urgencias sin signos vitales sólo se ha comprobado recuperación neurológica cuando la RCP se realiza en víctimas con temperatura menor de 33°C. El signo más común que denota éxito en la RCP es la aparición de un esfuerzo respiratorio de tipo diafragmático y abdominal, con salida de contenido gástrico o agua por la boca. Muchos de los pacientes que sobreviven muestran actividad respiratoria rápida con recuperación del estado de conciencia en lapso de unos 20 min, y muchos pueden hablar y moverse en ese tiempo.

En el tratamiento del casi ahogamiento se ha planteado la clasificación de Conn para evaluación inicial del estado clínico del paciente, la cual ha servido como apoyo terapéutico y pronóstico en la que se determinan tres grupos: A, B y C (cuadro 197-2).

Para el tratamiento deben considerarse cuatro prioridades: manejo eficaz de la hipoxia; restablecer la función cardiovascular; evitar la pérdida de calor, y traslado inmediato a un hospital

Cuadro 197-2. Clasificación de Conn para evaluación del paciente con casi ahogamiento

Grupo A (awake): pacientes despiertos, aparentemente normales al llegar al hospital
 Grupo B (blunted): se trata de víctimas en estado de estupor
 Grupo C: se refiere a pacientes en estado de coma

El grupo A requiere sólo una radiografía de tórax; el grupo B, además necesita estudios de química sanguínea y pruebas de función pulmonar, como la gasometría arterial; en estos dos grupos la vigilancia clínica adecuada puede prevenir la investigación innecesaria y la mayoría de los pacientes tendrán recuperación exitosa. Los pacientes del grupo C desde el ingreso necesitan evaluación completa que incluya una radiografía de tórax, gasometría arterial, muestras traqueales, química sanguínea (electrolitos, urea, creatinina, glucosa), osmolaridad sérica y concentración de alcohol sérico. Cuando es necesario se investiga el uso de anticonvulsivos, y se realizan electrocardiograma, electroencefalograma y radiografías de columna cervical. La tomografía de cráneo es necesaria cuando el paciente no se ha recuperado del coma.

La ventilación mecánica es necesaria cuando el paciente se encuentra en estado de coma o con hipoxemia (PaO_2 menor de 60 con FiO_2 a 21 %) o hipercapnia

Se utiliza ventilación mecánica cuando el paciente se encuentra en estado de coma, con hipoxemia (PaO_2 menor de 60 con FiO_2 a 21 %) o hipercapnia; si la hipoxemia es refractaria a FiO_2 alta (mayor de 60%) será necesario agregar PEEP (presión positiva al final de la espiración) al tratamiento. El uso de surfactante artificial o esteroides no ha mostrado beneficio. Las pruebas de función respiratoria están indicadas tan pronto como el paciente tenga mejoría.

En relación con los líquidos, hay algunos centros en los que se indica restricción de éstos y en ocasiones uso de diuréticos de asa, como furosemida (1 mg/kg), tratando además de disminuir la presión intracraneal, pero aún se desconoce si esto aporta algún beneficio. En caso de volumen intravascular disminuido se utilizan coloides o expansores del plasma. También se debe retirar el contenido de agua que exista en el estómago para evitar su absorción e incrementar aún más el volumen intravascular, además de evitar una posible aspiración traqueal.

El uso de barbitúricos es discutible, y tal vez el punto en contra más importante sea que en dosis terapéuticas el índice metabólico cerebral disminuye lo suficiente para proporcionar protección cerebral, y que la misma dosis también causa trastornos cardiovasculares significativos con disminución del gasto cardíaco en forma importante, pero si se utilizan, al mismo tiempo deberán instalarse medidas que contrarresten los efectos cardiovasculares, como administrar líquidos parenterales o inotrópicos. El tratamiento con hipotermia inducida que se usa en algunos centros no ha demostrado eficacia absoluta, y quizá su indicación podrá ser aceptada cuando la hipertensión intracraneal no pueda ser mantenida dentro de límites normales con reducción de la temperatura corporal hasta valores de $30 \pm 1^\circ\text{C}$. En esta situación, los requerimientos de oxigenación cerebral y la presión intracraneal se reducen. Si se decide no mantener en hipotermia al paciente, entonces se procederá al calentamiento controlado en un periodo de seis a ocho horas, sobre todo en situaciones donde la temperatura se encuentre por debajo de 30°C . Esto se realiza ante la posibilidad de aparición de arritmias.

Están indicados los antibióticos profilácticos por el riesgo de neumonías, así como el uso de protectores de la mucosa gástrica para evitar hemorragia digestiva

Están indicados los antibióticos profilácticos por el riesgo de neumonías, así como el uso de protectores de la mucosa gástrica para evitar hemorragia digestiva. En caso de recuperación se recomienda la evaluación psicométrica en todos los niños y en los adultos en quienes se sospechen trastornos intelectuales.

PRONOSTICO

Se ha informado supervivencia sin lesión cerebral en caso de sumersión prolongada hasta de 60 min con hipotermia, aun cuando exista paro cardiorrespiratorio al momento del rescate

Depende de las lesiones respiratorias, cardíacas y cerebrales presentes; cerca de 80% de los niños y muchos adultos sobrevivientes tienen su primera respiración a los primeros 5 min de haberse iniciado el rescate; más aún, los niños sin paro cardíaco que presentan su primera respiración en los primeros 20 min tienen excelente pronóstico. Las víctimas con menos de 5 puntos de la escala del coma de Glasgow tienen mortalidad de 80% o secuelas neurológicas permanentes. De todos los niños rescatados que sobreviven, sólo 3% tendrán estado vegetativo, 2% desarrollarán cuadriplejía y algunas otras

complicaciones, como síntomas extrapiramidales y neuropatías periféricas. La presencia de paro cardíaco tiene una mortalidad de 93 %. La reanimación cardiopulmonar no aplicada efectivamente en los primeros 10 min es un factor de mal pronóstico. Se ha informado supervivencia sin lesión cerebral en caso de sumersión prolongada hasta de 60 min con hipotermia, aun cuando exista paro cardiorrespiratorio al momento del rescate. En estos casos, la temperatura corporal disminuye hasta menos de 30°C y el enfriamiento corporal protege al cerebro. Al ingreso a urgencias, la falta de frecuencia cardíaca, el estado de coma y las pupilas dilatadas son datos de pronóstico adverso. Los pacientes despiertos y que responden al ingreso a un servicio de urgencias tienen buen pronóstico. Durante la estancia en la unidad de medicina crítica, la persistencia de pupilas dilatadas es un signo de mal pronóstico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cohén DS. Pulmonary edema associated with salt water near-drowning: New insights. *Am Rev Resp Dis* 1992; 146:794.
- Desmond JB. Influence of hypothermia, barbiturate therapy, and intracranial pressure monitoring on morbidity and mortality after near-drowning. *Crit Care Med* 1986;14:529.
- Golden FC, Tipton MJ, Scott RC. Immersion, near-drowning and drowning. *Br J Anaesth* 1997;79:214.
- Jacobsen WK. Correlation of spontaneous respiration and neurologic damage in near-drowning. *Crit Care Med* 1983; 11:487.
- Lavalle JM, Shaw KN. Near-drowning: Is emergency department cardiopulmonary resuscitation or intensive care unit cerebral resuscitation indicated? *Crit Care Med* 1993;21:368.
- Modell JH. Clinical course of 91 consecutive near-drowning victims. *Chest* 1976;70:231.
- Modell JH. Drowning: To treat or not to treat-an unanswerable question? *Crit Care Med* 1993;21:311.
- Pear J. The management of near drowning. *BMJ* 1989;291:1447.
- Szpilman D. Near drowning and drowning classification. Analysis of 1,831 cases. *Chest* 1997;112:660.

198 ■ Neumonía por aspiración

Félix Rojas Cruz
Asisclo J. Villagómez Ortiz

DEFINICIÓN

A la infección del parénquima pulmonar secundaria a la aspiración de bacterias orofaríngeas se le denomina neumonía por aspiración. La primera descripción de la entidad se acredita a Mendelson, quien relató la enfermedad en una mujer embarazada que presentó aspiración de contenido gástrico durante el trabajo de parto.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La verdadera incidencia es difícil de establecer, aunque ocurre con mayor frecuencia en individuos que presentan factores predisponentes, como traumatismo craneoencefálico intenso o estado de coma, o durante la anestesia electiva con aspiración en 1.4 por 10 000 casos. La frecuencia es más alta en extremos de la vida; la intubación en situaciones de urgencia aumenta el riesgo de aspiración hasta en 25 %, por lo que la incidencia real en estos casos varía entre 11 y 34%; aparece en 6% de pacientes con enfermedad vascular cerebral y en 4 a 7% de sujetos con sobredosis de fármacos; los enfermos con sonda nasogástrica o intubación endotraqueal tienen mayor riesgo. Los métodos sensibles para detectar aspiración de secreciones gástricas en pacientes intubados han

Entre los factores que predisponen a neumonía por aspiración se hallan traumatismo craneoencefálico, intubación para anestesia electiva, intubación de urgencia, extremos de la vida, enfermedad vascular cerebral, sobredosis de depresores de sistema nervioso central y enfermedades neuromusculares

demostrado cifras tan elevadas como 70% en pacientes con síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, intoxicaciones por depresores de sistema nervioso cerebral o crisis convulsivas con vómito.

CAUSAS

Las técnicas bacteriológicas actuales para estudio de las vías respiratorias inferiores han permitido establecer una mejor relación etiológica entre agentes anaerobios y neumonía por aspiración (cuadro 198-1). Sin embargo, el proceso infeccioso ocurre con más frecuencia en pacientes hospitalizados y es más común la participación de la flora gramnegativa y aerobios (*Klebsiella*, *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*). Se ha observado flora mixta o polimicrobiana hasta en 80% de los cultivos.

La aspiración de pequeñas cantidades de líquido faríngeo es un incidente común, sobre todo durante el sueño, lo que no causa trastorno debido a que el aclaramiento mucociliar elimina secreciones y microorganismos. En ausencia de regurgitación gástrica, el pH del líquido orofaríngeo es neutro y causa irritación mínima. Con frecuencia se produce aspiración de grandes cantidades de material orofaríngeo en pacientes con menor nivel de conciencia, lo cual es favorecido por una falla de protección de la vía respiratoria o por disminución o ausencia del reflejo nauseoso (cuadro 198-2); en estos casos, la aspiración da lugar a infección parenquimatosa.

FISIOPATOLOGÍA

El grado de lesión depende del pH del líquido aspirado, así como de las partículas de que esté formado y de su cantidad. El jugo gástrico puede causar lesión por varios mecanismos; puede haber broncospasmo mediado a través del nervio vago. Se ha observado la aparición de atelectasias después de sólo unos minutos de ocurrido el episodio, así como edema y aumento de la permeabilidad vascular, con hipoxemia de grado variable; esto puede ser grave debido a los grandes cortocircuitos ocasionados por las atelectasias y el edema, lo que también es favorecido por disfunción del surfactante; tales manifestaciones son más importantes si el pH es menor de 2.5. Si la aspiración es de material sólido que obstruye la entrada de aire a la tráquea o los bronquios, constituye una verdadera urgencia y pudiera ser de utilidad la maniobra de Heimlich (compresión brusca toracoabdominal), la laringoscopia o la broncoscopia, así como la intubación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de la aspiración es posible que el paciente presente síntomas menores y pocas anomalías radiológicas, pero en algunos casos desde el inicio manifiesta insuficiencia respiratoria grave e infiltrados pulmonares progresivos. La infección de ordinario se produce en zonas pulmonares bajas dependientes de la gravedad, por lo que sucede con mayor frecuencia en los segmentos basales de los lóbulos inferiores o el segmento posterior del lóbulo superior, por lo general del lado derecho. El inicio es súbito,

Cuadro 198-1. Agentes anaerobios relacionados con neumonía por aspiración

I. Comunes	II. Poco comunes
1. <i>Fusobacterium nucleatum</i>	1. <i>Eubacterium</i>
2. <i>Bacteroides</i>	2. <i>Clostridium</i>
<i>fragilis</i>	3. <i>Actinomyces</i>
<i>melaninogenicus</i>	4. <i>Lactobacillus</i>
<i>intermedius</i>	5. <i>Propionibacterium</i>
<i>ureolyticus</i>	

La aspiración de pequeñas cantidades de líquido faríngeo es un incidente común que no ocasiona daños por la capacidad de aclaramiento mucociliar para eliminar tanto secreciones como microorganismos

Cuadro 198-2. Factores que predisponen a neumonía por aspiración

I. Trastornos neurológicos	II. Trastornos gastrointestinales
1. Alteraciones del nivel de conciencia	Acalasia
Anestesia general	Reflujo gastroesofágico
Sobredosis de fármacos	Fístula traqueoesofágica
Alcoholismo	Divertículo
Traumatismo craneal	Tumor
Enfermedad vascular cerebral	III. Trastornos pulmonares
Coma	Intubación endotraqueal
Convulsiones	Traqueostomía
2. Enfermedades neuromusculares	Incompetencia laríngea
Síndrome de Guillain-Barré	
Miastenia gravis	
Esclerosis lateral amiotrófica	
Esclerosis múltiple	
Distrofia muscular	

evolucionando al principio como simple neumonitis manifestada como consolidación, aunque por lo regular se trata de un cuadro agudo.

Cuando ocurre aspiración en el medio extrahospitalario el enfermo por lo general solicita la atención hasta el cuarto o quinto día de ocurrido el episodio y se manifiesta con tos, fiebre, producción de esputo, dolor torácico y agitación, características que pueden sugerir neumonía neumocócica. En esta situación es raro que se manifieste afección por anaerobios. En 5% de los pacientes hay pérdida de peso, esputo fétido, diaforesis nocturna y necrosis tisular. En 60 a 90% de los individuos se presenta algún factor predisponente de aspiración.

Las neumonías nosocomiales por aspiración presentan alteraciones clínicas variables, lo que depende de la edad, el agente etiológico y la enfermedad subyacente. En casos graves hay manifestaciones de insuficiencia respiratoria que será tratada mediante ventilación mecánica y presión positiva al final de la espiración, esto último si no se dispone de uso exclusivo de ventilación mecánica y si se requieren fracciones inspiradas de oxígeno superiores a 60%; también pueden haber edema pulmonar y síndrome de choque.

Cuando sucede broncoaspiración en el medio extrahospitalario, el paciente suele solicitar atención al cuarto o quinto día cuando tiene fiebre, tos y expectoración

DIAGNOSTICO

El diagnóstico depende de determinar la presencia de factores de riesgo, del cuadro clínico y de evidencias radiológicas. La presencia de partículas de alimento en secreciones traqueobronquiales constituye una prueba diagnóstica. La biometría hemática revela leucocitosis, y el análisis de esputo expectorado carece de valor para el cultivo de anaerobios por su contaminación con la flora bucal, por lo que la forma ideal de obtener la muestra es al momento de intubar o antes de 24 horas de haberla realizado. El cultivo cuantitativo de esputo y el de cromatografía de gas-líquido para detección de anaerobios son pruebas confiables. La confirmación bacteriológica se realiza mediante hemocultivo o broncoscopia con cepillado bronquial, evitando contaminar las vías respiratorias superiores. La toracocentesis puede ser útil en presencia de derrame pleural. La aspiración transtraqueal, la transtorácica o la toracotomía para obtención de muestras deben realizarse sólo en casos de respuesta fallida al tratamiento.

La presencia de partículas de alimento durante la intubación constituye una prueba diagnóstica

Diagnóstico diferencial

En gran porcentaje de los casos se relaciona con síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA); por lo tanto, es necesario diferenciar de una disfunción miocárdica aguda. Cuando se haya efectuado esto último, se necesitará vigilancia invasiva con catéter de Swan-Ganz.

TRATAMIENTO

El tratamiento del enfermo con neumonía por aspiración está enfocado primordialmente a las medidas de apoyo: estabilización de la hemodinámica, oxigenación, prevención de complicaciones y uso de antimicrobianos

En las neumonías por aspiración iniciadas en el medio extrahospitalario, el tratamiento antibiótico debe iniciarse con penicilina o clindamicina

El tratamiento del enfermo con neumonía por aspiración será primordialmente con medidas de apoyo, sobre todo si se considera que la aspiración de líquido muy ácido, biliar o hiperosmolar se asocia a falla respiratoria aguda, por lo que será fundamental determinar la necesidad de ventilación mecánica para mantener una apropiada oxigenación. Ante la sospecha de obstrucción bronquial por material aspirado puede requerirse broncoscopia, aunque su uso sistemático es controvertido. También es polémica la aplicación de esteroides, aunque se ha argumentado que pudieran prevenir el desarrollo de SIRPA o acelerar su recuperación; sin embargo, por el momento no existe estudio clínico controlado que lo pueda avalar. Los broncodilatadores son de utilidad en los enfermos con broncospasmo importante, por lo cual se puede utilizar salbutamol, o en casos refractarios metilprednisolona en dosis de 0.5 a 1 mg/kg/cada seis horas.

Si se considera que hasta 80% de las neumonías por aspiración de origen extrahospitalario son polimicrobianas, con participación de gérmenes anaerobios y grampositivos, los dos siguientes esquemas antimicrobianos serán los más utilizados por su alta eficacia y bajo costo: penicilina G acuosa, 2 a 4 millones, IV, c/4 h por dos semanas, o clindamicina, 600 mg, IV, c/6 a 8 h; este último fármaco tiene mejores resultados.

Cuando la aspiración y la infección secundaria ocurren en el medio hospitalario deben utilizarse antimicrobianos contra gérmenes gramnegativos, tomando en consideración la enfermedad subyacente, el estado inmunológico y la susceptibilidad de la flora nosocomial. En este contexto, lo indicado es la administración de un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación más clindamicina.

COMPLICACIONES

El SIRPA es una complicación grave que se presenta hasta en 36% de las neumonías por aspiración

Las complicaciones se producen en ausencia de tratamiento o por mala administración de antimicrobianos, y consisten en neumonía necrosante, absceso pulmonar y empiema. El SIRPA es una complicación que ocurre hasta en 36% de las neumonías por aspiración y generalmente se asocia a infección bacteriana por gramnegativos; es adquirida en el medio hospitalario, lo que aumenta la mortalidad de 30 a 90%. Con frecuencia también se manifiestan úlceras por estrés, por lo que es recomendable usar fármacos que disminuyan su incidencia. De igual manera habrá que utilizar profilaxis contra trombosis venosa y tromboembolia pulmonar.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Balk R. Syndromes caused by aspiration of stomach contents. En: Parrillo J (ed). *Current Therapy in Critical Care*. St. Louis: Mosby, 1997;241.
- Kingston GW. Increased incidence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients with subclinical aspiration. *Am J Surg* 1991;161:589.
- Martin BJW, Corlew MM, Wood H, et al. The association of swallowing dysfunction and aspiration pneumonia. *Dysphagia* 1994;9:1.

Sección XIV

Infecciones

Director de área:
José Luis Fuentes-Alien



199. SÍNDROME FEBRIL <i>Luis Casanova Cardiel</i>	210. TÉTANOS <i>Marco Antonio Santillán Verde</i>
200. FIEBRE DE ORIGEN OSCURO <i>Alberto Lifshitz C.</i>	211. ENDOCARDITIS INFECCIOSA <i>Luis Casanova Cardiel</i> <i>Patricio Aparicio Soto</i>
201. INFECCIONES EN PACIENTES INMUNODEFICIENTES <i>Eduardo Mateos García</i> <i>Jesús E. Caytán Martínez</i>	212. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA <i>Luis Casanova Cardiel</i> <i>Eddie A. León Juárez</i> <i>José Luis Fuentes-Alien</i>
202. SEPSIS Y SÍNDROME DE REACCIÓN INFLAMATORIA SISTÉMICA <i>Jorge A. Castañón González</i>	213. INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS <i>Eduardo Mateos García</i> <i>Jesús E. Gaytán Martínez</i>
203. URETRITIS GONOCÓCICA Y NO GONOCÓCICA <i>Eddie A. León Juárez</i> <i>José Luis Fuentes-Alien</i>	214. MONONUCLEOSIS INFECCIOSA <i>José Luis Fuentes-Alien</i> <i>Ignacio Cavildo Bernal</i>
204. SÍFILIS <i>Eddie A. León Juárez</i> <i>José Luis Fuentes-Alien</i>	215. INFECCIÓN POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE <i>Patricio Aparicio Soto</i> <i>José Luis Fuentes-Alien</i>
205. ERISPELA Y CELULITIS <i>César Rivera Benítez</i>	216. HERPES ZOSTER <i>Ignacio Cavildo Bernal</i> <i>José Luis Fuentes-Alien</i>
206. FIEBRE TIFOIDEA Y SALMONELOSIS <i>José Luis Fuentes-Alien</i> <i>Patricio Aparicio Soto</i> <i>Ignacio Cavildo Bernal</i>	217. DENGUE <i>Alfonso Flores Sobrevilla</i> <i>Patricio Aparicio Soto</i>
207. GASTROENTERITIS <i>Luis Casanova Cardiel</i>	218. TUBERCULOSIS GENITOURINARIA <i>Ricardo Figueroa Damlán</i>
208. SHIGELOSIS <i>Luis Casanova Cardiel</i>	
209. BRUCELOSIS <i>Patricio Aparicio Soto</i>	

219. TUBERCULOSIS MILIAR <i>Daniel Rodríguez Parga</i> <i>José Luis Fuentes-Alien</i>	229. CISTICERCOSIS <i>Carlos Pérez Gallardo</i>
220. OTRAS FORMAS DE TUBERCULOSIS <i>Ricardo Figueroa Damián</i>	230. TRIQUINOSIS <i>Juan José Terrazas Estrada</i> <i>Ignacio Cavildo Bernal</i>
221. CRIPTOCOCOSIS <i>Patricio Aparicio Soto</i>	231. LEISHMANIASIS <i>Luis Casanova Cardiel</i>
222. HISTOPLASMOSIS <i>Patricio Aparicio Soto</i> <i>José Luis Fuentes-Alien</i>	232. PALUDISMO <i>Alfonso Flores Sobrevilla</i> <i>Ignacio Cavildo Bernal</i>
223. COCCIDIOIDOMICOSIS <i>Silvia M.A. Corona López</i> <i>Patricio Aparicio Soto</i>	233. TOXOPLASMOSIS <i>Juan José Terrazas Estrada</i> <i>Ignacio Cavildo Bernal</i>
224. CANDIDIASIS <i>Jesús E. Caytán Martínez</i> <i>Eduardo Mateos García</i> <i>Ignacio Cavildo Bernal</i>	234. ESCABIASIS <i>y. Rogelio Avendaño</i> <i>Castellanos</i>
225. GIARDIASIS <i>Eduardo Mateos García</i> <i>Jesús E. Caytán Martínez</i>	235. PEDICULOSIS <i>J. Rogelio Avendaño</i> <i>Castellanos</i>
226. HELMINTIASIS <i>Muslim Schabib Hany</i> <i>Alfredo Badager Lozano</i>	236. MICOSIS SUPERFICIALES <i>Luis Casanova Cardiel</i>
227. AMIBIASIS INTESTINAL <i>Luis Casanova Cardiel</i>	237. NEUMONÍA POR <i>PNEUMOCYSTIS</i> <i>CARINII</i> <i>Luis Casanova Cardiel</i> <i>Norberto J. Flores Díaz</i> <i>Joaquín López Barcena</i>
228. AMIBIASIS HEPÁTICA <i>Luis Casanova Cardiel</i>	

199 ■ Síndrome febril

Luis Casanova Cardiel

DEFINICIÓN

La fiebre es la elevación de la temperatura corporal por arriba de las variaciones diarias normales. Generalmente es la primera manifestación de una enfermedad infecciosa, pero puede tener su origen en acontecimientos no infecciosos, como algunos procesos inflamatorios, neoplásicos o mediados inmunológicamente.

La temperatura corporal promedio en el ser humano es de 36.8°C, con variaciones de 0.6 a 1.3°C; alcanza su valor máximo a las 18 horas, aproximadamente, y con el valor mínimo a las tres horas, con un claro ritmo circadiano que persiste aun en presencia de fiebre.

La temperatura corporal promedio es de 36.8°C, alcanza su valor máximo a las 18 horas y el mínimo a las tres horas, con un claro ritmo circadiano

PATOGENIA

La característica más importante del síndrome febril es una elevación de la temperatura corporal de 1 a 4°C. El centro termorregulador se encuentra en el hipotálamo anterior (área preóptica) y tiene como función regular la temperatura interna; sin embargo, se ha establecido que esta regulación no es específica de este centro nervioso ni de otro específicamente, sino más bien de una red que incluye la interacción entre el hipotálamo y el sistema límbico con la médula espinal y los ganglios simpáticos. El mecanismo más importante para la regulación es la redistribución del flujo sanguíneo de los lechos vasculares cutáneos a los profundos, con el fin de minimizar la pérdida de calor a través de la piel; también intervienen en esta regulación respuestas autonómicas, componentes endocrinos y los cambios conductuales.

La elevación de la temperatura en pocos grados mejora la eficacia bactericida de los macrófagos, a la vez que inhibe la replicación de muchos microorganismos.

Se conoce como pirógenos exógenos a los microorganismos y sustancias que inducen la liberación de pirógenos endógenos, también llamados citocinas pirogénicas, sustancias que son sintetizadas por las células del huésped (cuadro 199-1). Las citocinas pirogénicas más importantes son la interleucina-1 (IL-1- α e IL-1- β), el factor de necrosis tumoral (FNT), y los interferones (IFN). Todas las anteriores son moléculas que causan fiebre; debido a su peso molecular (entre 15 000 y 30 000 Da), la barrera hematoencefálica no les permite la entrada al sistema nervioso central en cantidad suficiente para causar fiebre. Al parecer, el sistema nervioso central reconoce la presencia de pirógenos endógenos en los órganos circunventriculares, sitios donde se pierde la

La elevación de la temperatura mejora la eficacia bactericida de los macrófagos, a la vez que inhibe la replicación de muchos microorganismos

Cuadro 199-1. Productos que inducen síntesis de pirógeno endógeno

Virus	Complejos antígeno-anticuerpo
Bacterias (lipopolisacáridos, lípido A)	Complemento (C5a, C3a)
Peptidoglucanos	Linfocinas (IL-2, IFN)
Enterotoxinas (<i>S. aureus</i>)	Ácidos polinucleicos
Toxina 1 del síndrome de choque tóxico	Esferoides pirógenos
Toxinas eritrógenas	Fármacos (antibióticos, bleomicina)
Tuberculina	

barrera hematoencefálica, los cuales corresponden a grupos neuronales situados alrededor del sistema ventricular, con la característica de poseer capilares fenestrados, lo que permite a las neuronas mantener contacto con las sustancias circulantes en sangre, con la evidencia de que estos órganos reconocen citocinas. Las citocinas actuarían sobre diferentes tipos celulares, como neuronas, astrocitos, células de la microglia, y probablemente células perivasculares para inducir la producción de prostaglandinas (la E₂, principalmente), que se difunden a través de la barrera glial para entrar en el sistema nervioso central y ocasionar las características clínicas y bioquímicas del síndrome febril.

Otros metabolitos del ácido araquidónico y algunos metabolitos lipídicos, entre ellos el factor activador de plaquetas, pudieran ser también mediadores; no se ha esclarecido si los niveles sistémicos de estas sustancias son suficientes para actuar en el sistema nervioso central y producir fiebre.

Se ha informado que algunos neuropéptidos hipotalámicos, como la somatostatina, la arginina-vasopresina y la hormona estimulante de los melanocitos alfa reducen la fiebre, por lo que se les ha denominado criógenos endógenos; la producción de éstos se incrementa durante el síndrome febril y se consideran antipiréticos centrales. Cuando se inhiben estas sustancias en animales de experimentación se produce fiebre y el poder antipirético de la hormona estimulante de los melanocitos es 25 000 veces más potente que el acetaminofén.

Los criógenos endógenos son más potentes que cualquier antipirético de uso clínico

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome febril incluye una gran variedad de signos y síntomas, incluidos algunos que se consideran patognómicos de infección (disuria)

Hay diversos signos y síntomas que acompañan al incremento de la temperatura, entre otros taquicardia, hipotensión, soplos cardíacos, polipnea, lengua saburral, anorexia, sed, retraso en el vaciamiento gástrico, cefalea, astenia, adinamia, insomnio o sueño intranquilo, aumento de la excitabilidad neuronal, convulsiones, delirio, enrojecimiento facial, sudación, escalofríos, mialgias, artralgias, disuria, etcétera.

PATRONES DE FIEBRE

Fiebre intermitente

La temperatura regresa a lo normal cada día, con exageración del ritmo circadiano; cuando esta variación es muy grande se le llama *hética*. La fiebre intermitente es característica, pero no diagnóstica, de infecciones piógenas, linfomas y tuberculosis miliar.

Fiebre remitente

La temperatura disminuye cada día, por lo general en las mañanas, pero sin retornar a lo normal. Este es el tipo más frecuente, aunque no es característico de enfermedad alguna.

Fiebre continua

Las oscilaciones diarias, máxima y mínima, no llegan a 1°C. Se observa en fiebre tifoidea no tratada, tífus o endocarditis infecciosa.

Fiebre ondulante

Periodos febriles cortos que ocurren en uno o varios días de temperatura normal. Puede presentarse en paludismo, infecciones piógenas, obstrucción (colangitis, obstrucción uretral) y enfermedad de Hodgkin.

Es muy importante considerar la epidemiología y la ecología del lugar donde es atendido el paciente, pues es más frecuente que las causas de fiebre sean propias del lugar y poco común que se deban a enfermedades o infecciones raras.

TRATAMIENTO

¿Debe ser tratada la fiebre? Hay tendencia generalizada del médico a considerar la fiebre como una condición patológica anormal que debe ser corregida prontamente. En realidad, la fiebre debe ser considerada una respuesta fisiológica adaptativa normal y sólo en casos donde haya daño al sistema nervioso central o cuando sea mayor de 40°C deberá tratarse, ya que a más de 40.5°C el paciente empieza a mostrar desorientación y después de 43.3°C puede estar en coma.

Las fiebres de bajo grado (< 39°C) no deben ser tratadas, a menos que ocasionen molestias importantes al paciente y sea necesario sacrificar la ventaja adaptativa del estado febril. Otros pacientes en los que conviene disminuir la fiebre son los individuos con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, traumatismo craneoencefálico, enfermedades mentales o en embarazadas.

El fármaco antipirético más usado es el ácido acetilsalicílico, que muestra buen efecto para disminuir la temperatura y aliviar otras manifestaciones del síndrome febril. La dosis ordinaria es 0.650 g c/4 h por vía oral. Una complicación de la misma con dosis altas y repetidas es el salicilismo, que se manifiesta con cefalea, mareos, visión borrosa, cansancio, somnolencia, temblor, inquietud, sudación, sed, zumbido de oídos, vértigo, hiperventilación, acidosis metabólica, fiebre y coma. A causa de esto y debido a los efectos adversos que tiene sobre la mucosa gástrica, sobre la función plaquetaria y por su relación con el síndrome de Reye se prefiere el uso de acetaminofén (325 a 650 mg c/4 h), con dosis que no deben ser mayores de 2.6 g en 24 h y no debe administrarse por más de 10 días. La necrosis hepática que produce se debe a sobredosis y puede ser revertida mediante la administración de *N*-acetilcisteína.

Los antiinflamatorios no esteroideos tienen efecto antipirético potente y se recomiendan para el control de fiebres crónicas en pacientes con neoplasias malignas.

Aunque los glucocorticoides son excelentes antipiréticos, están formalmente contraindicados debido a que enmascaran otras manifestaciones de infección e inflamación, así como por la gran cantidad de efectos adversos.

El tratamiento de la fiebre debe estar dirigido a la causa que la produce.

La fiebre debe considerarse una respuesta adaptativa y sólo se tratará si es mayor de 40°C o cuando haya daño al sistema nervioso central; las fiebres menores a 39°C no deberían ser tratadas, a menos que ocasionen molestias importantes

El salicilismo es una complicación del uso de ácido acetilsalicílico en dosis altas y repetidas

Los glucocorticoides son excelentes antipiréticos, pero están formalmente contraindicados debido a que enmascaran otras manifestaciones de inflamación e infección, además de provocar múltiples efectos adversos

LECTURAS RECOMENDADAS

- Dinarello ChA, Camlón JG, Wolff SM, et al. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin-1. *J Exp Med* 1986; 163:1433-50.
- Dinarello ChA, Wolff SM. Pathogenesis of fever and the acute phase response. *En: Mandell GL, Bennett IE, Dolin R (ed). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995;530-6.*
- Dinarello ChA, Bernheim FIA, Duff GW, Lee HV, Nagabhushan TL, Hamilton NC, Cocci F. Mechanisms of fever induced by recombinant human interferon. *J Clin Invest* 1984;74:906-13.
- Katsuura G, Arimura A, Kovacs K, Gottschall PE. Involvement of organum vasculosum of lamina terminalis and preoptic area in interleukin 1 β -induced ACTH release. *Am J Physiol* 1990;258:E163-71.
- Lifshitz A. El ritmo de la fiebre. *Gac Méd Méx* 1991; 127:115-7.
- Mackowiak PA. Concepts of fever. *Arch Intern Med* 1998; 158:1870-81.
- Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. *N Engl J Med* 1994;330:1880-6.

200 ■ Fiebre de origen oscuro

Alberto Lifshitz C.

Si bien la mayor parte de los pacientes con fiebre tienen síntomas o signos adicionales que orientan al clínico acerca de su causa, una proporción pequeña de enfermos se

presentan sólo con fiebre, y acaso con síntomas y signos inespecíficos, de modo que constituyen un verdadero reto diagnóstico.

DEFINICIONES

Fiebre en estudio

Abarca todos aquellos casos en que el motivo de la fiebre no ha sido aún aclarado, pues no se ha concluido la investigación diagnóstica.

Fiebre de origen desconocido

Abarca aquellos casos en los que se han agotado los recursos diagnósticos y no ha sido posible identificar la causa de la fiebre.

Fiebre de origen oscuro (u oculto)

Comprende aquellos casos en que las primeras tentativas de diagnóstico han sido infructuosas y en los que es necesario proceder a realizar un estudio sistemático.

Desde luego hay muchos otros síndromes que representan a las fiebres de diagnóstico difícil, como las fiebres espurias (ficticia y facticia), la fiebre posoperatoria, la del huésped inmunocomprometido, la adquirida en el hospital, la fiebre neoplásica o la fiebre por medicamentos. Los comentarios se centrarán en la fiebre de origen oscuro.

DIAGNOSTICO

Definir un criterio de fiebre de origen oscuro resulta importante en la medida en que a partir de éste se llevarán a cabo procedimientos diagnósticos que a veces resultan costosos o agresivos; en otras palabras, que no conviene emplear estos procedimientos de manera sistemática a menos que se trate realmente de una fiebre de origen oscuro. Esto no excluye la necesidad de utilizarlos para confirmar hipótesis diagnósticas en pacientes febriles, pero la indicación es claramente diferente de la que se origina en el estudio de una fiebre de origen oscuro.

El primer requisito es que el paciente tenga efectivamente elevación de la temperatura; esto implica tanto un nivel mínimo de termometría como la seguridad de que no se está manipulando el termómetro. Para propósitos prácticos basta una temperatura bucal mínima de 37.5°C, corroborada por el médico en más de una ocasión.

En segundo lugar, antes de abordar metodológicamente un caso como fiebre de origen oscuro, el paciente debe tener cierto tiempo con fiebre, de manera que no se vayan a estudiar excesivamente los casos en pródromos de una enfermedad infecciosa con historia natural predecible o fiebres autolimitadas de corta duración. A veces, con sólo observar la evolución del caso se permite identificar la aparición de nuevos indicios que orientan al diagnóstico. Para estos propósitos parece suficiente un periodo de observación de dos semanas.

Habría que admitir que con frecuencia el concepto de fiebre de origen oscuro es relativo, pues depende tanto de las características clínicas de la enfermedad como de la capacidad intelectual y material de estudiar a fondo el caso. En sentido estricto, sólo los casos en que la enfermedad se comporte de manera monosintomática debieran ser considerados como fiebre de origen oscuro; por lo tanto, tendrían que excluirse aquéllos en los cuales la historia clínica se realiza o interpreta de manera deficiente, en los que la dificultad diagnóstica se debe a ignorancia o cuando no existen los recursos para llevar a cabo la investigación diagnóstica que se requiere. Habría que admitir, no obstante, que en la mayor parte de las series se ha descubierto que desde el principio había algunos indicios clínicos sutiles que hubiesen hecho sospechar la causa verdadera de la fiebre de origen oscuro.

El primer requisito es que efectivamente exista fiebre, que tenga una evolución de cuando menos dos semanas; en sentido estricto, la fiebre debería ser el único síntoma

PROTOCOLO DE ESTUDIO

El primer cuestionamiento consiste en saber si la fiebre de origen oscuro puede (o debe) someterse a un protocolo rígido de estudio. Para propósitos de investigación sí sería necesario garantizar que a un paciente se le realizaron al menos una serie de estudios básicos, pero para ayudar a resolver el problema de un paciente puede ser válido salirse de los algoritmos e incluso utilizar estrategias no ortodoxas. Si protocolizar el estudio de los pacientes con fiebre de origen oscuro implica someterlos a todos de manera acrítica a una serie de maniobras diagnósticas sucesivas, probablemente no resulte válido, y en todo caso no parece congruente con la filosofía de la medicina interna que intenta adaptar el estudio al paciente y no obligarlo a adaptarse al estudio. Al menos la edad, el género, el estado de nutrición, las enfermedades asociadas, los antecedentes familiares o personales, si no es que algunos indicios relacionados con el propio síndrome febril, pueden individualizar el estudio de cada caso; el estado general, la angustia o las expectativas del enfermo pueden ayudar a determinar la rapidez y la profundidad con que hay que emprender el estudio.

Una orientación práctica se basa en la frecuencia de distintas enfermedades como causa de fiebre de origen oscuro. En el cuadro 200-1 se pueden observar las etiologías de este tipo de fiebre en México. Mucho se ha dicho que la fiebre de origen oscuro no es producida por enfermedades exóticas, sino que más bien es una manifestación rara de enfermedades comunes. Una segunda orientación se relaciona con la sensibilidad de las pruebas para identificar estas causas; la especificidad corresponde a una etapa posterior en la que se trata de confirmar o refutar un diagnóstico; una más tiene que ver con la accesibilidad de las pruebas, con sus riesgos y con sus costos, de manera que si no se tiene que escoger el tipo de pruebas para iniciar el estudio de un paciente con fiebre de origen oscuro se podría contestar que con las que identifiquen las causas más frecuentes en el medio, que tengan alta sensibilidad (sin importar en este momento que no sean muy específicas), que sean accesibles, no agresivas y de bajo costo. A partir de este planteamiento se puede ir progresando hacia la búsqueda de las causas más raras, pruebas más específicas, más invasoras o más costosas.

En todo caso, el eje del estudio es, sin duda, la historia clínica; si se parte de la idea de que las enfermedades son evolutivas, entonces la exploración frecuente e incluso el reinterrogatorio pueden apuntar claves muy valiosas para el diagnóstico. Esperar y observar ("Watch and Wait"), si las condiciones del enfermo lo permiten, puede resultar más fructífero que el uso indiscriminado de pruebas diagnósticas complejas y costosas.

Históricamente se han cuestionado dos procedimientos por heterodoxos: la prueba terapéutica y la laparotomía exploratoria. La prueba terapéutica tendría que considerarse más como un argumento para corroborar un diagnóstico que como uno para formu-

Protocolizar el estudio de los pacientes con fiebre de origen oscuro, sometiéndolos a todos, de manera acrítica, a una serie de maniobras diagnósticas, posiblemente no sea válido, y en todo caso no es congruente con la filosofía de la medicina interna, que intenta adaptar el estudio al paciente, y no obligar al paciente a adaptarse al estudio

En todo caso, el eje del estudio es, sin duda, la historia clínica; si se parte de la idea de que las enfermedades son evolutivas, entonces la exploración frecuente e incluso el reinterrogatorio pueden apuntar claves muy valiosas para el diagnóstico

Históricamente se han cuestionado dos procedimientos por heterodoxos; la prueba terapéutica y la laparotomía exploratoria

Cuadro 200-1. Causas de fiebre de origen oscuro

Infecciones generalizadas	Neoplasias
Tuberculosis	Enfermedad de Hodgkin
Tifoidea	Linfomas no Hodgkin
Endocarditis infecciosa	Histiocitosis maligna
Brucelosis	Carcinoma renal
Paludismo	Carcinoma de páncreas
Por virus de Epstein Barr	Cáncer broncogénico
Por citomegalovirus	
Por VIH	Otras
Infecciones localizadas	Hepatitis granulomatosa
Abscesos intraabdominales o pélvicos	Enfermedad de Crohn
Absceso perirrenal	Tromboembolia pulmonar
Pielonefritis	Mixoma auricular
Colecistitis	Fiebre mediterránea familiar
Enfermedades del tejido conjuntivo	Fiebre de origen desconocido
Angiitis necrosante	
Lupus eritematoso	
Artritis reumatoidea	

Los cambios que han ocurrido en la frecuencia de las causas de fiebre de origen oscuro son un reflejo de la transición epidemiológica, pero también de la transición tecnológica en que se han mejorado las maneras de identificar ciertas enfermedades, en tanto que otras siguen siendo un problema más complejo

larlo, pues siempre parte de una hipótesis que puede estar más o menos sustentada; de hecho, en la práctica clínica con frecuencia se prescribe una terapéutica sin tener la certeza incuestionable del diagnóstico, el que se apoya si la evolución es la esperada. Prescribir un tratamiento sin un sustento hipotético resultaría un contrasentido.

En cuanto a la laparotomía, históricamente ha tenido un rendimiento diagnóstico adicional cuando ya se han agotado otros recursos, pero no deja de ser un procedimiento primitivo. No obstante, de lo que se trata es de ayudar al enfermo y no hay procedimiento que tenga que ser satanizado *a priori*; en otras palabras, todo es válido si resulta en beneficio del paciente. Lo cierto es que el número de casos en los que tiene que recurrirse a la laparotomía exploratoria es cada vez menor.

Los cambios que han ocurrido en la frecuencia de las causas de fiebre de origen oscuro son un reflejo de la transición epidemiológica (una tendencia a disminuir los casos infecciosos y a incrementar los crónicos degenerativos, en particular las neoplasias malignas), pero también de la transición tecnológica en la que se han mejorado las maneras de identificar ciertas enfermedades, en tanto que otras siguen siendo un problema más complejo.

La fiebre de origen oscuro ha sido tradicionalmente un campo de estudio para el internista, dado que constituye una manifestación inespecífica de una serie de enfermedades de distinta naturaleza y localización. Su abordaje no representa más que la aplicación de los preceptos generales relacionados con el diagnóstico al estudio de una expresión clínica particular.

LECTURAS RECOMENDADAS

Anuradha S, Singh NP, Agarwal SK, Krishnamani NC. Fever unknown origin. *Postgrad Med J* 1999;75:495-7.

Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000;31:148-151.

MacKowiak PA. Concepts of fever. *Arch Intern Med* 1998;158:1870-81.

201 ■ Infecciones en pacientes inmunodeficientes

*Eduardo Mateos García
Jesús E. Caytán Martínez*

El grupo de pacientes con trastornos de la función inmunitaria lo conforman individuos con enfermedades neoplásicas, trastornos autoinmunitarios y enfermedades renales, cardíacas o hepáticas en fase terminal, los cuales tienen mayor supervivencia gracias al empleo de quimioterapia, inmunosupresores y trasplante de órganos. Estas modalidades terapéuticas deterioran uno o más de los mecanismos de defensa contra la infección.

ALTERACIONES DE LA INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL

La depresión de la inmunidad mediada por células ocurre en pacientes con linfoma, trasplantes de órganos, SIDA y en quienes reciben quimioterapia o radioterapia

La depresión de la inmunidad mediada por células se manifiesta en pacientes con linfoma, trasplantes de órganos, SIDA y en quienes reciben quimioterapia o radioterapia. Este trastorno causa mayor incidencia y gravedad de las infecciones por bacterias y hongos capaces de establecer infecciones intracelulares crónicas.

La alteración más común de los granulocitos consiste en disminución del número absoluto de neutrófilos, como ocurre en la etapa posterior a la quimioterapia. La neu-

tropenia se relaciona con alta frecuencia de bacteriemia y neumonía bacteriana rápidamente progresiva, y mayor riesgo de infección por *Candida* y *Aspergillus*. Otras alteraciones de los neutrófilos se deben a defectos de la estructura y función de los granulocitos, que incluyen anomalías de la migración, de la respuesta quimiotáctica, de la función fagocítica y de la lisis bacteriana posterior a la fagocitosis relacionadas con infecciones bacterianas, principalmente abscesos cutáneos y de vísceras causados por *Staphylococcus aureus* o por bacterias gramnegativas.

Los trastornos de la inmunidad humoral se observan en casos de leucemia linfocítica crónica o mieloma múltiple. Este tipo de trastorno no muestra un patrón de infecciones por agentes microbianos definidos, como ocurre con las alteraciones de la inmunidad celular. Algunos pacientes con alteraciones bien definidas pueden mostrar predisposición a infecciones por microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, sin que exista aumento de la frecuencia de infecciones por bacterias gramnegativas, cuya incidencia es similar a la de la población general.

Los trastornos de la inmunidad humoral se observan en casos de leucemia linfocítica crónica o mieloma múltiple. Este tipo de trastorno no muestra un patrón de infecciones por agentes microbianos definidos, como ocurre con las alteraciones de la inmunidad celular

CONDICIONES ASOCIADAS CON ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA

Entre las enfermedades que afectan negativamente la actividad del sistema inmunitario se encuentran la uremia, la diabetes mellitus, la desnutrición, la esplenectomía así como la administración de fármacos inmunosupresores.

En la uremia se presentan alteraciones como anergia cutánea, trastornos de la quimiotaxis, disminución de la producción de anticuerpos, reducción de la depuración de partículas opsonizadas en el bazo. En el caso de los pacientes en hemodiálisis estos problemas se asocian a otros que se derivan de alteraciones de la activación del complemento y trastornos de la función leucocitaria.

Las causas de infección en la diabetes mellitus incluyen las secundarias a enfermedad vascular y neuropatía, como es el caso de los pacientes con vejiga neuropática que tienen mayor riesgo de infecciones de vías urinarias; las infecciones de tejidos blandos y de los huesos del pie son secundarias a insuficiencia vascular en áreas susceptibles de lesiones traumáticas por la neuropatía diabética. Las infecciones por *Candida* ocurren con frecuencia en pacientes con hiperglucemia.

Los diabéticos están propensos a sufrir tuberculosis pulmonar, mucormicosis rinocerebral (principalmente quienes presentan episodios de cetoacidosis) y otitis maligna externa por *Pseudomonas aeruginosa*. El incremento de susceptibilidad no es exclusivo de pacientes con la aparición de complicaciones tardías de la diabetes. También se han descrito alteraciones sutiles de las defensas del huésped desde el inicio de la enfermedad, como la glucosilación de las inmunoglobulinas y de la fracción C3 del complemento, retraso de la respuesta inflamatoria y alteración de la función de los leucocitos, todas ellas asociadas a control deficiente de la glucemia.

Los diabéticos están propensos a sufrir tuberculosis pulmonar, mucormicosis rinocerebral y otitis maligna externa por *Pseudomonas aeruginosa*

Los pacientes con esplenectomía o asplenia funcional tienen mayor riesgo de bacteriemia por patógenos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Neisseria meningitidis*).

La desnutrición calórico-proteínica tiene efectos adversos sobre la integridad de la piel de las mucosas, la función de las células fagocíticas, la inmunidad celular, la respuesta primaria de anticuerpos y la función del complemento.

Las medidas terapéuticas que producen inmunosupresión son los factores más importantes, por sí mismos, de aumento de la susceptibilidad a las infecciones. Se emplean en pacientes con enfermedades malignas, reumáticas o con trasplante de órganos sólidos o de médula ósea y pueden ser radioterapia, administración de corticosteroides, fármacos citotóxicos y agentes inmunomoduladores.

Las medidas terapéuticas que producen inmunosupresión son los factores más importantes, por sí mismos, de aumento de la susceptibilidad a las infecciones

La radioterapia disminuye el número y función de los granulocitos y linfocitos circulantes, además de dañar en forma significativa las superficies mucocutáneas y otros tejidos, especialmente del intestino.

Los glucocorticoides tienen efectos deletéreos en casi todos los componentes de la respuesta inmunitaria, lo cual da como resultado que los pacientes tratados con éstos tengan mayor riesgo de infección por una gran variedad de microorganismos; entre los más importantes se encuentran *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus*, *Toxoplasma gondii* y virus varicela-zoster.

Los agentes citotóxicos deterioran las defensas del huésped por su efecto inhibitorio sobre la proliferación celular, lo que induce alteración de la síntesis de anticuerpos y de la inmunidad celular

El riesgo de infección, particularmente oportunista, es resultado de la interacción entre el estado de inmunosupresión del paciente y la exposición epidemiológica

Los agentes citotóxicos deterioran las defensas del huésped por su efecto inhibitorio sobre la proliferación celular, lo que induce alteración de la síntesis de anticuerpos y de la inmunidad celular, además de lesionar las superficies mucocutáneas.

RIESGO DE INFECCIÓN

El huésped inmunocomprometido es el individuo que tiene aumentado el riesgo de desarrollar alguna infección grave debido a alteración o deficiencia de los mecanismos de defensa básicos.

Desde un punto de vista clínico, las infecciones en estos pacientes no muestran las características que se observan en pacientes con función inmunitaria intacta, debido al deterioro de la respuesta inflamatoria; este aspecto debe tenerse en consideración al evaluar a un paciente con sospecha de infección en cualquier órgano o sistema.

El riesgo de infección, en particular de infecciones oportunistas, es resultado de la interacción entre: a) el estado de inmunosupresión del paciente, y b) la exposición epidemiológica.

Esta relación indica que si la exposición a un agente infeccioso es lo suficientemente intensa, se puede desarrollar una infección grave aun con inmunosupresión mínima; a la inversa, si el estado de inmunosupresión es importante, la exposición mínima a un agente patógeno o comensal puede causar una infección grave.

El estado de inmunosupresión es determinado por varios factores, entre los que se encuentran los defectos de los mecanismos de defensa del huésped asociados a la enfermedad subyacente, las alteraciones propias de la terapéutica (como la presencia de neutropenia), modificaciones de la barrera mucocutánea, desnutrición, uremia, hiperglucemia o bien por infección con alguno de los virus inmunomoduladores, como citomegalovirus, virus de la hepatitis (hepatitis B y C) o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La exposición epidemiológica se divide en dos categorías principales: la que ocurre en la comunidad y la que acontece en el hospital. En la comunidad se debe considerar la exposición antigua o reciente a micosis endémicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis) y micobacterias.

En caso de exposición hospitalaria, el riesgo se presenta en la habitación del paciente o en otras áreas del hospital, como la sala de rayos X o el quirófano. Actualmente esta última es el problema nosocomial más común.

Para trasplantes de órganos es muy útil disponer de la "tabla temporal de infección", en la cual se delinea un patrón estereotípico de infección para cada etapa del periodo posterior al trasplante, el cual abarca tres etapas (fig. 201-1).

PROBLEMAS INFECCIOSOS

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas en estos pacientes pueden dividirse en tres categorías: a) infecciones idénticas en etiología a las infecciones que ocurren en la población normal (p. ej., infecciones de vías urinarias debidas a gramnegativos, neumonía por neumococo, etc.); b) infecciones relacionadas directamente con defectos de los mecanismos de defensa; c) infecciones situadas u originadas en el tracto digestivo (p. ej., bacteriemia por gramnegativos).

El tratamiento antibiótico se lleva a cabo de acuerdo con la sensibilidad del agente bacteriano; sin embargo, como esto no siempre es posible, está indicado el empleo de terapéutica empírica en los casos en que se deba iniciar de inmediato con un esquema que incluya agentes con actividad sobre gramnegativos y grampositivos. Para ello de ordinario se emplea uno con actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa* (p. ej., amikacin) y cefalosporina de tercera generación, al cual se pueda agregar una penicilina con actividad contra *Staphylococcus*, como dicloxacilina, o bien vancomicina en caso de prevalencia elevada de *Staphylococcus* resistente a metilicina en la población en la que se encuentre el paciente.

La antibioticoterapia se lleva a cabo de acuerdo con la sensibilidad del agente bacteriano, pero como esto no siempre es posible, está indicada la terapéutica empírica en los casos en que se debe iniciar inmediatamente con un esquema que incluya agentes con actividad sobre gramnegativos y grampositivos

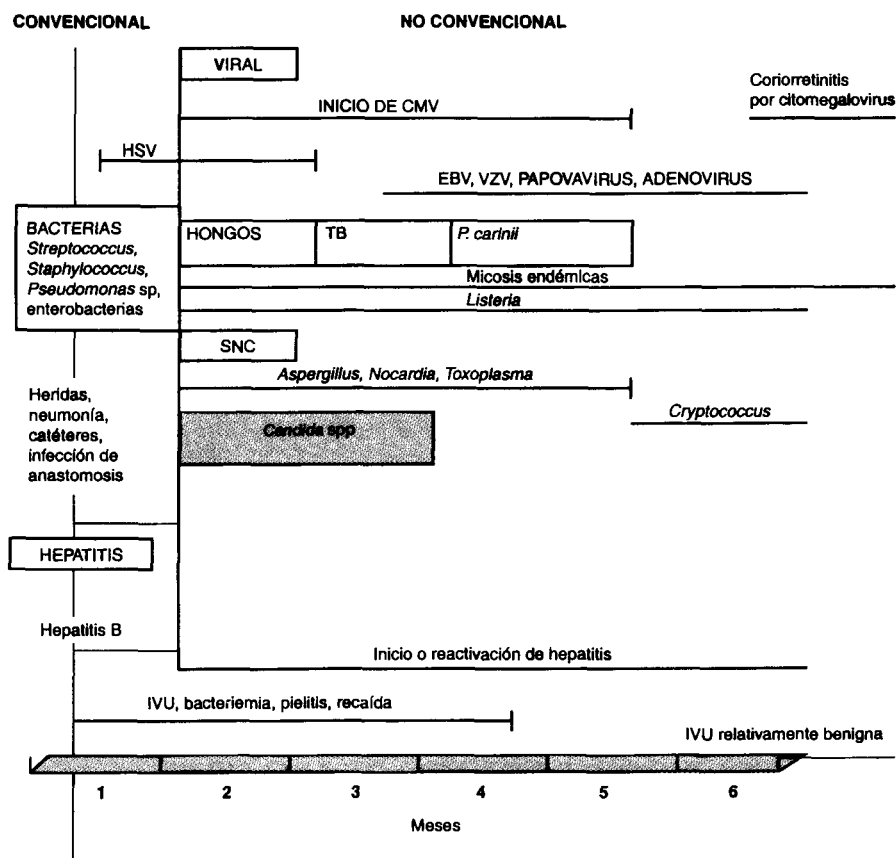


Fig. 201-1. Gráfica de ocurrencia temporal de la infección en pacientes con trasplante de órganos. (■ - trasplante de médula ósea; HSV, virus del herpes simple; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; VZV, virus varicela-zoster; TB, tuberculosis; SNC, sistema nervioso central; IVU, infección de vías urinarias.).

histeria monocytogenes es un patógeno importante en pacientes con deterioro de la inmunidad mediada por células. Este microorganismo causa enfermedades como meningitis, meningoencefalitis o cerebritis, aunque puede ocasionar otros trastornos, como bacteriemia o endocarditis. La terapéutica consiste en dosis altas de penicilina o ampicilina asociadas a gentamicina. En los pacientes alérgicos a la penicilina, la mejor alternativa como tratamiento y como medida profiláctica es el trimetoprim con sulfametoxazol.

Se ha observado aumento en la incidencia de tuberculosis con diversas formas de presentación, que incluyen enfermedad pulmonar con cavitación o sin ella, diseminación miliar, tuberculosis intestinal, ósea, articular y cutánea. Es de particular interés la elevada incidencia de afección ósea y articular.

Infecciones por hongos

Las infecciones por hongos pueden ser: a) las micosis endémicas, y b) las infecciones oportunistas debidas a especies de *Candida*, especies de *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* y *Mucorales*. Estas infecciones tienen su origen en el aparato gastrointestinal, tracto respiratorio y a partir de la contaminación de heridas o dispositivos intravasculares.

A diferencia de lo que ocurre en los pacientes con defensas normales, las infecciones por hongos en sujetos inmunocomprometidos son invasivas y tienden a la diseminación.

A diferencia de lo que ocurre en los pacientes con defensas normales, las infecciones por hongos en sujetos inmunocomprometidos son invasivas y tienden a la diseminación.

En años recientes se ha observado la emergencia de otros hongos, como *Fusarium*, *Trichosporon*, *Curvularia* y *Alternaria*, en los que se ha identificado acción patógena.

La anfotericina B es el tratamiento de elección para la mayor parte de las infecciones micóticas; sin embargo, para su uso de considerar algunos aspectos. La anfotericina B es un compuesto con toxicidad renal, su administración es mediante catéter central, y se requiere vigilancia cuidadosa de la función renal y de los niveles de electrolitos, principalmente potasio y magnesio. Para disminuir la toxicidad renal se han desarrollado varias formas alternas de administración, que incluyen preparaciones relacionadas con lípidos y que tienen como principal desventaja el costo elevado del tratamiento.

Otra modalidad terapéutica está constituida por los nuevos triazoles, principalmente fluconazol, el cual está disponible para administración intravenosa, o bien itraconazol, que tiene como desventaja la resistencia que muestran diversos hongos, como algunas especies de *Candida* o *Aspergillus*.

Infecciones virales

Las infecciones más frecuentes son causadas por los virus del herpes simple tipos 1 y 2 (HSV-1 y 2), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus varicela-zoster (VZV) y virus del herpes humano 6 (HHV-6). Otros virus importantes, tanto en frecuencia como en el tipo de alteraciones que producen, son los virus de las hepatitis B y C.

La infección por citomegalovirus es la más importante en el paciente inmunocomprometido, principalmente en los receptores de trasplante, y puede tener tres patrones clínicos: a) infección primaria; b) reactivación y, c) superinfección.

El cuadro clínico de la infección por citomegalovirus puede variar desde fiebre, mononucleosis y presencia de linfocitos atípicos hasta infección pulmonar extremadamente grave causada por el virus mismo, o bien asociarse a infecciones por patógenos oportunistas.

El tratamiento de la infección por citomegalovirus tiene como base la administración de globulina hiperinmunitaria, ganciclovir o foscarnet; estos medicamentos se han empleado solos o bien en forma conjunta, dependiendo de cada caso en particular.

La importancia de la infección por EBV radica en la génesis de la enfermedad linfoproliferativa asociada a este virus, la cual se puede presentar en pacientes con inmunosupresión intensa y por tiempo prolongado.

Un porcentaje importante de pacientes (10%) presentan reactivación de la infección por VZV, que puede producir infección diseminada caracterizada por neumonía, encefalitis, lesiones cutáneas hemorrágicas, hepatitis y coagulación intravascular diseminada. En estos casos se ha demostrado que el tratamiento energético con dosis altas de aciclovir por vía intravenosa es el tratamiento adecuado.

La terapéutica inmunosupresora tiene efecto estimulante en la replicación de los virus de la hepatitis B y C, por lo que la recurrencia de la enfermedad es la regla, a pesar del tratamiento con interferón o ribavirina.

Infecciones parasitarias

Estas infecciones ocurren principalmente en pacientes con SIDA, pero también pueden deberse a otras causas de inmunodeficiencia. Los parásitos que se encuentran con más frecuencia son dos coccidios (*Cryptosporidium parvum* e *Isospora belli*), un protozoario (*G. lamblia*) y un helminto (*Strongyloides stercoralis*).

PRINCIPIOS DE TERAPÉUTICA ANTIMICROBIANA EN EL HUÉSPED INMUNOCOMPROMETIDO

Hay tres modalidades diferentes de administración de antibióticos en el huésped inmunocomprometido:

1. *Terapéutica*: es la administración de antibióticos con fines curativos en un paciente con infección establecida.

La infección por citomegalovirus es la más importante en el paciente inmunocomprometido, principalmente en los receptores de trasplante

Los parásitos que se encuentran con más frecuencia son dos coccidios, un protozoario y un helminto

2. *Profiláctica*: es la aplicación de un fármaco antes de un evento para prevenir la adquisición y desarrollo de una infección.
3. *Preventiva*: es la administración de un medicamento antes de la evidencia clínica de infección, con fundamento en la información clínica, epidemiológica y de laboratorio para prevenir las manifestaciones completas de una enfermedad infecciosa.

Como regla general, la duración de la terapéutica antimicrobiana en los pacientes inmunocomprometidos es más prolongada que en la población normal, de manera que debe continuarse aunque los signos de infección hayan desaparecido.

Profilaxis antimicrobiana

El aspecto más importante en el manejo de las infecciones en estos pacientes es la prevención; como ejemplo de profilaxis antimicrobiana está el empleo de trimetoprim con sulfametoxazol en casos de neumonía por *P. carinii*, pues en su espectro brinda protección adecuada contra las infecciones por *L. monocytogenes* y *Nocardia*. En cuanto a la profilaxis de la tuberculosis, la American Thoracic Society recomienda que los pacientes sean tratados con dosis mayores de 15 mg de prednisona por un periodo mayor de tres semanas, u otras formas de terapéutica inmunosupresora, y que además tengan una prueba de tuberculina positiva (induración ≥ 10 mm) y exclusión del diagnóstico de tuberculosis activa, y deberán recibir profilaxis con isoniazida en dosis de 300 mg diarios durante 12 meses, con vigilancia de los datos de hepatotoxicidad.

La vacunación de estos individuos ha mostrado ser una medida profiláctica eficaz; sin embargo, la aplicación de vacunas en pacientes inmunocomprometidos debe llevarse a cabo bajo varias consideraciones: a) a diferencia del huésped normal, el enfermo con deterioro de la función inmunitaria muestra una respuesta disminuida de formación de anticuerpos después de la vacunación; b) en pacientes que reciben terapéutica antineoplásica, el tiempo de vacunación es un determinante crítico de la magnitud de la respuesta, y la más adecuada se observa antes del inicio del tratamiento; c) las vacunas disponibles actualmente por lo general son bien toleradas; sin embargo, han ocurrido algunos casos de infección diseminada posterior al empleo de vacunas con virus vivos; d) con excepción de las vacunas contra la varicela y la hepatitis B, se desconocen los niveles requeridos de anticuerpos para la prevención de una enfermedad en el paciente inmunocomprometido.

El aspecto más importante en el manejo de las infecciones en estos pacientes es la prevención; como ejemplos de profilaxis antimicrobiana se encuentra el empleo del trimetoprim con sulfametoxazol en la prevención de neumonía por *Pneumocystis carinii*

La vacunación de estos individuos ha mostrado ser una medida profiláctica eficaz; sin embargo, la aplicación de vacunas en pacientes inmunocomprometidos debe llevarse a cabo bajo diversas consideraciones

LECTURAS RECOMENDADAS

- Denning DW, Evans EGV, Kibbler CC, et al. Guidelines for the investigations of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:424-36.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990;161:381.
- Koll BS, Brown AE. The changing epidemiology of infections at cancer hospitals. *Clin Infect Dis* 1993;17(suppl2):S322-8.
- Patel R, Paya C. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:86-124.
- Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:1-26.
- Rubin RH, Tolkoff-Rubin EN. Antimicrobial strategies in the care of organ transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:619.
- Rubin RH. Fungal and bacterial infections in the immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;(suppl 1):42-8.
- Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:219-37.
- Tolkoff-Rubin EN, Rubin RH. Uremia and host defenses. *N Engl J Med* 1990;322:770.
- Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP. Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis, and management. *Clin Infect Dis* 1993;17(suppl 2):S487-91.
- Wall SD, Jones B. Gastrointestinal tract in the immunocompromised host: opportunistic infections and other complications. *Radiology* 1992;185:327-35.

202 ■ Sepsis y síndrome de reacción inflamatoria sistémica

Jorge A. Castañón González

DEFINICIONES

La sepsis con su repercusión multiorgánica es una de las principales causas de admisión hospitalaria, por lo que representa un gasto enorme en salud debido a la gran morbilidad y mortalidad relacionadas.

En la actualidad, la infección se considera un fenómeno microbiológico caracterizado por una reacción inflamatoria generada por invasión de microorganismos a los tejidos del huésped (cuadros 202-1 y 202-2), y la bacteriemia se define como la presencia de bacterias viables en el torrente sanguíneo.

En el consenso sobre sepsis efectuado por la Sociedad de Medicina Crítica y el Colegio Americano de Médicos del Tórax, de 1991, se unificaron por primera ocasión los términos y los criterios diagnósticos referentes a sepsis, y los diferentes síndromes se clasificaron en orden de gravedad; asimismo, se estableció su espectro clínico y su interrelación con el síndrome de reacción inflamatoria generalizada.

DIAGNOSTICO

Los criterios para establecer el diagnóstico de dicho síndrome y de la sepsis son eminentemente clínicos y por lo tanto no requieren gran tecnología, lo que los hace prácticos, accesibles y muy objetivos.

El síndrome de reacción inflamatoria generalizada se caracteriza por la presencia de dos o más de los siguientes criterios clínicos en ausencia de otra enfermedad crónica que los justifique:

- Temperatura mayor de 38 °C
- Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos/min
- Taquipnea, manifestada por una frecuencia respiratoria mayor de 20/min o una PaCO₂ menor de 32 mmHg
- Citología hemática con más de 12 000 leucocitos/mm³, leucopenia menor de 4 000 leucocitos/mm³ o más de 10% de neutrófilos inmaduros (bandas).

Estos criterios sólo reflejan una respuesta del huésped a un agente agresor, como politraumatismo, quemaduras, pancreatitis, y otros más, en los que no necesariamente existe infección.

El síndrome es el primer estadio de una progresión jerárquica hacia grados más graves de inflamación generalizada (síndrome de reacción inflamatoria generalizada-sepsis-sepsis grave-choque séptico). A mayor número de criterios clínicos del síndrome, mayor riesgo de disfunciones orgánicas y muerte.

El síndrome de reacción inflamatoria sistémica se caracteriza por la presencia de dos o más de los siguientes criterios en ausencia de otra enfermedad que los explique: temperatura mayor de 38 °C; frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos/min; taquipnea mayor de 20/min o PaCO₂ menor de 32 mmHg

Cuadro 202-1. Criterios utilizados para definir la presencia de infección

Iniciales	
	Definición clínica común (infección de vías urinarias, neumonía, etc.)
	Tinción de Gram de los diferentes fluidos biológicos
	Presencia de pus
Finales	
	Los anteriores más la confirmación bacteriológica

Cuadro 202-2. Algunas características clínicas de las infecciones médicas y quirúrgicas

<i>Característica</i>	<i>Infección quirúrgica</i>	<i>Infección médica</i>
Flora	Comensal	Patógena
Número de microorganismos	Polimicrobiana	Monobacteriana
Tipo de tratamiento	Quirúrgico	Médico
Antibióticos	Auxiliares	Tratamiento de base
Dinámica bacteriana	Sinergismo	Superinfección
Cultivos	Irrelevantes	Indispensables

Observaciones clínicas recientes muestran que el daño orgánico progresivo y la subsecuente disfunción orgánica que ocurre en el enfermo grave están en relación directa con los niveles de mediadores endógenos circulantes que se liberan por el proceso inflamatorio sistémico. Esta disfunción orgánica ocurre cuando el síndrome se amplifica y perpetúa más allá del punto en donde deja de ser benéfico para la reparación tisular y la defensa del huésped.

Se denomina sepsis al síndrome de reacción inflamatoria generalizada secundaria a una infección. El diagnóstico se establece cuando dos o más criterios del síndrome se relacionan con datos clínicos (no necesariamente microbiológicos) de infección. Cuando estos criterios se vinculan con pruebas de hipoperfusión o disfunción orgánica, como hipotensión arterial sistémica, alteraciones agudas del estado de conciencia, oliguria, elevación de lactato arterial/acidosis metabólica, se cubren los requisitos diagnósticos de sepsis grave.

El diagnóstico de choque séptico se establece en pacientes que presentan los criterios clínicos de sepsis grave con hipotensión arterial que no responde a una adecuada precarga del ventrículo izquierdo con líquidos y que por lo tanto requiere de inotrópicos, vasopresores o ambos para mantener una adecuada presión de perfusión sistémica.

En la sepsis clínica, la proliferación del agente patógeno no es la causa de progresión del daño orgánico, sino la magnitud y la perpetuación de la reacción inflamatoria generalizada del huésped a través de una serie de eventos mediados por citocinas, en los cuales la activación del sistema del complemento, de la coagulación, de neutrófilos y macrófagos, así como la degradación de productos del ácido araquidónico y el subsecuente daño endotelial median el daño celular, tisular, orgánico y multisistémico que con frecuencia conducen a la muerte.

En un estudio epidemiológico reciente se informó que 26% de 2 527 pacientes con el síndrome, estudiados en forma prospectiva, progresaron a sepsis; 18% a sepsis grave y 4% a choque séptico, con una mortalidad de 7% para los sujetos con síndrome de reacción inflamatoria generalizada y 16, 20 y 46% para los individuos con sepsis, sepsis grave y choque séptico con hemocultivos positivos. De aquellos que generaron choque séptico, 71 % progresó en 24 horas a la categoría de sepsis grave. Se encontraron cifras similares en enfermos con hemocultivos negativos.

Sepsis es el síndrome de reacción inflamatoria sistémica secundario a una infección

El diagnóstico de choque séptico se establece en el paciente con sepsis grave, con hipotensión arterial que no responde a una adecuada precarga del ventrículo izquierdo con volumen y que requiere vasopresores para mantener una adecuada presión de perfusión

FISIOPATOLOGIA

La serie de fenómenos que ocurren una vez realizada una adecuada precarga del ventrículo izquierdo con la administración de líquido se caracteriza por un régimen cardiovascular hiperdinámico vinculado con un estado de hipermetabolismo que tiene como finalidad aportar el sustrato energético suficiente para enfrentar las demandas impuestas por el proceso infeccioso y la reacción inflamatoria sistémica asociada.

Debido a que ahora, desde el punto de vista terapéutico, no es posible modular de manera total el metabolismo del enfermo, el tratamiento se enfoca a asegurar un adecuado aporte tisular de oxígeno y nutrientes a los diferentes órganos del cuerpo con el fin de que las células de los tejidos dañados, y sobre todo los fibroblastos y las células reticuloendoteliales que tienen a su cargo la reparación tisular y la integridad del sistema inmunitario, puedan responder adecuadamente a la agresión que sufre el huésped.

Las endotoxinas y otros productos de la pared bacteriana tienen una función importante en la interrelación de la sepsis clínica con el sistema inmunitario del paciente, ya

En la sepsis clínica, las endotoxinas y otros productos de la pared bacteriana tienen una función importante en la interrelación con el sistema inmunitario del paciente, ya que determinan el inicio, la propagación y la resolución de la inflamación aguda

que determinan el inicio, propagación y resolución de la inflamación aguda. Este efecto se ejerce en los fagocitos que modulan el daño endotelial vascular por medio de liberación de mediadores celulares endógenos, como las interleucinas 1, 6 y 8 y el factor de necrosis tumoral, los cuales estimulan las células endoteliales para que sinteticen y elaboren factores secundarios que contribuyan a perpetuar y magnificar el proceso de inflamación. Estos mediadores secundarios tienen acción directa en la circulación sistémica y pulmonar, lo que ocasiona vasoconstricción o vasodilatación a nivel de arteriolas y vénulas, agregación y marginación leucocitaria con microembolización y disfunción de células endoteliales. Estos eventos producen desigualdad en la distribución del flujo sanguíneo en los diferentes órganos y aun en las diferentes regiones de un mismo órgano, así como disminución de las resistencias vasculares sistémicas, lo que altera la oxigenación tisular y modifica el consumo de oxígeno.

DATOS CLÍNICOS

Desde el punto de vista clínico, estas alteraciones se manifiestan como hipoperfusión tisular que eventualmente evolucionará a choque séptico, el cual se caracteriza hemodinámicamente por taquicardia, volumen-latido normal o aumentado, resistencias vasculares sistémicas disminuidas y gasto cardíaco normal o elevado; los pacientes mantienen la presión arterial por aumento del gasto cardíaco en presencia de resistencias vasculares sistémicas abatidas, una diferencia arteriovenosa de oxígeno estrecha y una extracción tisular de oxígeno reducida incluso ante un menor aporte tisular de oxígeno, lo que se relaciona con acidosis láctica que sugiere que los requerimientos de oxígeno no están satisfechos. Esta alteración en la extracción de oxígeno puede persistir a pesar de enormes aportes de oxígeno. Lo anterior puede explicarse por la presencia de cortocircuitos microvasculares, alteraciones de la difusión del oxígeno en la interfase capilar-célula por trombosis microvascular, con la subsecuente pérdida de la autorregulación microcirculatoria y por alteraciones mitocondriales mediante el uso del metabolismo anaeróbico para generar ATP.

En condiciones fisiológicas, el consumo de oxígeno (VO_2) es determinado por la actividad metabólica y no es limitado por el aporte de oxígeno (O_2) cuando éste se encuentra por arriba de 300 ml/mln/m^2

En condiciones fisiológicas, el consumo de oxígeno (VO_2) es determinado por la actividad metabólica y no es limitado por el aporte de oxígeno (O_2) cuando éste se encuentra por arriba de 300 ml/mln/m^2 . La dependencia del VO_2 con el aporte de O_2 por arriba de valores críticos se denomina dependencia patológica del consumo de oxígeno y es una consecuencia de la sepsis clínica grave, en la que la magnitud del déficit de oxígeno parece ser el mayor determinante en cuanto a pronóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento incluye atención específica de la entidad desencadenante y del foco infeccioso con intervención quirúrgica y antimicrobianos; además se debe asegurar una correcta perfusión tisular y un adecuado consumo de oxígeno mediante apoyo farmacológico, electromecánico, o ambos, de las disfunciones orgánicas presentes. En condiciones ideales resulta de gran utilidad la instalación de una línea arterial para registrar la presión arterial media y la recolección de muestras para gasometría en sangre arterial. La determinación de las concentraciones de lactato arterial indica en forma confiable el grado de hipoperfusión tisular y la reacción al tratamiento instituido. La instalación de un catéter de flotación en la arteria pulmonar permite determinar las presiones de la misma y la presión venocapilar pulmonar de oclusión, lo que ayuda a estimar la presión de llenado del ventrículo izquierdo, las resistencias vasculares pulmonares y el gasto cardíaco por termodilución, con lo cual es posible un tratamiento más apropiado de líquidos e inotrópicos. Es importante recordar que a menudo se presenta hipoxemia en pacientes con sepsis grave, lo que tiene un componente multifactorial en el que los cortocircuitos intrapulmonares tienen gran participación, por lo que a menudo se requiere la administración de oxígeno suplementario con fracciones inspiradas altas. Todo paciente en estado de choque necesita asistencia mecánica ventilatoria para incrementar el aporte de oxígeno, y a su vez disminuir el consumo de oxígeno por el uso de los músculos de la respiración. Es importante manipular terapéuticamente los componentes

del aporte tisular de oxígeno (Hb, sat O₂, PaO₂ y los determinantes del gasto cardíaco) para satisfacer las demandas metabólicas impuestas por la sepsis.

No se recomiendan los esteroides debido a que no se ha observado mejoría en la supervivencia y su uso puede tener efectos adversos; las únicas excepciones son el estado tifoídico y las dosis que se administran en adultos con meningitis neumocócica.

Establecer el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal aguda en un paciente "séptico" y críticamente enfermo es un reto; por ello, el umbral de sospecha clínica deberá ser bajo y los criterios diagnósticos menos rígidos, en particular en enfermos con factores de riesgo conocidos para el desarrollo de hemorragia suprarrenal, como la presencia de coagulopatía o hipotensión, o en quienes se encuentren bajo tratamiento con anticoagulantes y vasopresores.

En general, se pueden hacer las siguientes recomendaciones:

- Todo paciente con hipoglucemia en presencia de choque de cualquier etiología deberá recibir hidrocortisona en "dosis de estrés" (150 mg al día, ya sea por instilación intravenosa continua o en bolos de 50 mg c/8 h) previa toma de muestra para determinación de cortisol plasmático.
- Se deberá considerar la administración de hidrocortisona en pacientes con fiebre y con un régimen cardiovascular hiperdinámico persistente en el que razonablemente se ha erradicado el "foco infeccioso" o en su defecto se ha controlado con cirugía y antibióticos, y que después de una evaluación clínica completa no tiene otra causa que justifique la fiebre y el estado hipermetabólico.
- Cuando sea imposible eliminar el foco infeccioso, las acciones médicas de apoyo a las diferentes funciones orgánicas tienen importante participación en el tratamiento integral de estos enfermos.

El apoyo nutricional es un pilar del tratamiento médico; la finalidad consiste en proporcionar los nutrientes (proteínas, lípidos y carbohidratos) que ayudarán a modular la respuesta metabólica y hormonal del paciente ante el estrés que produce la sepsis. Se recomienda iniciar este apoyo de manera temprana, si es posible en las 24 horas posteriores al evento agudo. Si las condiciones del aparato digestivo lo permiten, se debe iniciar con alimentación enteral, ya que se ha demostrado que las vías gastrointestinales participan en la reacción al estrés y pueden por sí mismas ser el origen de la sepsis y participar en el inicio, amplificación y perpetuación de la disfunción orgánica múltiple.

Asimismo, se ha observado que al proporcionar la alimentación por esta vía se atenúan los efectos deletéreos del estrés fisiológico agudo prolongado. Sin embargo, la gravedad de los casos con frecuencia imposibilita esta forma de administración y es necesario utilizar una vía parenteral. Independientemente de la vía que se utilice, deben proporcionarse entre 30 y 35 kcal/kg de peso ideal si el paciente es obeso, o utilizar el peso actual si no existe sobrepeso. Se recomienda iniciar con una relación carbohidrato-lípido de 60:40% del total de las calorías. Aunque esta relación puede variar de acuerdo con las condiciones metabólicas del paciente, en general se sugiere que no se administren más de 5 g/kg de peso al día de carbohidratos y no más de 1 g/kg de peso al día de lípidos. Es necesario mantener un aporte proteínico adecuado en forma de aminoácidos esenciales y no esenciales o de cadena ramificada cuya finalidad no sea proporcionar calorías, sino detener el catabolismo proteínico y conservar el parénquima orgánico funcional. Se sugiere proporcionar 1.5 a 2.0 g/kg de peso si la función renal no lo contraindica para mantener una relación kcal/g de nitrógeno en una proporción de 130 a 190:1.

El tratamiento del paciente con sepsis grave no termina al erradicar el foco infeccioso y normalizar los signos vitales, sino al restaurar una adecuada función circulatoria, restablecer la perfusión tisular y el metabolismo corporal.

Los esteroides no se recomiendan debido a que no se ha observado mejoría en la supervivencia y su uso puede tener efectos adversos

El apoyo nutricional es un pilar del tratamiento médico; la finalidad es proporcionar los nutrientes (proteínas, lípidos y carbohidratos) que ayudarán a modular la respuesta metabólica y hormonal del paciente ante el estrés que produce la sepsis

El tratamiento del paciente con sepsis grave no termina al erradicar el foco infeccioso y normalizar los signos vitales, sino al restaurar una adecuada función circulatoria, restablecer la perfusión tisular y el metabolismo corporal

LECTURAS RECOMENDADAS

- Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. JAMA 1994;271:2260.
- Castañón González JA, Fuentes-Pintado E, Davish-Gassab AG, Sigler Morales L, Angeles-Valdés J. Falla circulatoria aguda o choque. Rev Asoc Med Crit y Ter Int 1994;8(1):27-33.

Castañón González JA. Tratamiento médico de la sepsis intraabdominal grave. MedIntMx 1994; 10(3): 135.
 Rangel-Frausto S, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response (SIRS). A prospective study. JAMA 1991;273:117.

203 ■ Uretritis gonocócica y no gonocócica

Eddie A. León Juárez
 José Luis Fuentes-Alien

DEFINICIONES

Es una infección caracterizada por la presencia de exudado purulento o mucoide a través de la uretra, acompañada de disuria y ardor durante la micción.

Las uretritis se clasifican en gonocócicas cuando el agente causal es *Neisseria gonorrhoeae*, y no gonocócicas si el agente causal es diferente o no puede ser detectado. El término uretritis no gonocócica es preferible al de no específica, debido a que en muchas ocasiones los microorganismos son difíciles de aislar; entre éstos se hallan *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* y algunas levaduras.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Es posible que en México exista un subregistro importante de casos

Las tasas de uretritis gonocócica en México tienen una curva descendente, pues han pasado de 230 casos por 100 000 habitantes en 1941 a 18.4 por 100 000 habitantes en 1991. No hay nueva información acerca de incidencia; en la semana 50 de 1997 se informaron 13 190 casos, y en el mismo periodo de 1998 se mencionaron 12 919 casos; sin embargo, debe considerarse el subregistro en la notificación de los casos. En México afecta predominantemente a adultos jóvenes (varones de 20 a 24 años y mujeres de 18 a 24 años). Los factores predisponentes son las relaciones sexuales a edad temprana y el contacto sexual con múltiples parejas.

ETIOLOGÍA

Se calcula que 80% de los casos se deben a *N. gonorrhoeae* y el resto corresponde a uretritis no gonocócica (23 a 55% por *C. trachomatis*; 20 a 40% por *U. urealyticum* y 2 a 5% por *T. vaginalis*)

Se calcula que 80% de los casos de uretritis corresponde a *Neisseria gonorrhoeae* y el resto a uretritis no gonocócica. *C. trachomatis* representa 23 a 55 %, *Ureaplasma urealyticum* 20 a 40% y *T. vaginalis* 2 a 5 %. El resto lo ocupan otros microorganismos (especies de *Haemophilus*, *Mycoplasma urealyticum*, levaduras y algunos adenovirus).

Cabe señalar que en el mismo sujeto pueden coexistir los dos tipos de uretritis así como los dos tipos de microorganismos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico típico en la uretritis gonocócica se presenta después de un periodo de incubación de dos a cinco días (promedio, 1 a 10 días), y en 75% de los enfermos se caracteriza por exudado purulento a través de la uretra, profuso y continuo, por lo general abundante, de color gris amarillento, acompañado de disuria y ardor. El periodo de incubación para la uretritis no gonocócica es más variable, de ordinario siete a

14 días, con extremos de dos a 35 días, pero en general los síntomas se presentan cuatro días después del contacto sexual; se caracteriza por exudado claro o moderadamente viscoso, matutino y en ocasiones sólo hay costras en el meato urinario o manchas en la ropa del paciente. Sin embargo, ni el periodo de incubación ni las características del exudado deben excluir infecciones concomitantes, las cuales se pueden presentar en 7.1 a 45% de los casos de uretritis. Otras manifestaciones menos frecuentes que se presentaban antes de la era de la penicilina incluían urgencia, nicturia, dolor perianal, síndrome de Reiter, epididimitis y linfadenopatía.

La infección asintomática ocurre en 15% de los varones y en 18 a 50% de las mujeres.

Hasta 50% de las mujeres y 15% de los varones cursan asintomáticos

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de uretritis es clínico. La presencia de exudado uretral es la clave para el diagnóstico; es imprescindible estudiar a los contactos, aun cuando estén asintomáticos. La observación directa del exudado puede sugerir el diagnóstico de uretritis gonocócica y no descartar la uretritis no gonocócica. El estudio del material purulento puede ser orientador; la presencia de más de cinco polimorfonucleares en un frotis bajo campo de inmersión debe sugerir uretritis; en la no gonocócica deben buscarse intencionadamente cocos gramnegativos en los polimorfonucleares, los cuales se presentan en 25% de los casos de uretritis gonocócica; sólo en 13% de los pacientes es posible visualizar cocos gramnegativos fuera de los leucocitos polimorfonucleares. Aunque el frotis sea correctamente leído, se recomienda el cultivo de la secreción sembrando la muestra en medio de Thayer Martin, y si es posible en medios de cultivo para otros microorganismos causales de uretritis no gonocócicas.

La presencia de más de cinco polimorfonucleares en un frotis bajo campo de inmersión de exudado uretral indica uretritis; deben buscarse gramnegativos en los polimorfonucleares, los cuales aparecen hasta en 25% de los casos

En caso de uretritis no gonocócica, y considerando que el agente aislado con más frecuencia es *Chlamydia trachomatis*, existen otros métodos diagnósticos invasivos y no invasivos; entre los primeros se halla el estudio inmunoenzimático utilizando la secreción, el raspado uretral o ambos (sensibilidad 86%, especificidad 99%); la determinación de *Chlamydia trachomatis* mediante reacción en cadena de la polimerasa o por captura de híbridos, y el cultivo para *C. trachomatis*, el cual tiene gran dificultad técnica, con sensibilidad de 85% y especificidad de 100%; entre los métodos no invasivos se halla la determinación de la esterasa de leucocitos en orina de pacientes con sospecha clínica; sin embargo, esta última no supera a los métodos anteriores en la detección de uretritis no gonocócica.

Los métodos de diagnóstico molecular están por ahora lejos de generalizarse, debido a su costo y a la infraestructura necesaria para los mismos

TRATAMIENTO

El tratamiento de la uretritis debe hacerse de acuerdo con la sospecha diagnóstica. En el caso de la uretritis gonocócica no complicada, el tratamiento de elección es con ceftriaxona (125 mg, IM) en dosis única (debido a que 30% de *N. gonorrhoeae* es resistente a la penicilina); como alternativa puede administrarse ciprofloxacina (500 mg en dosis única), o bien ofloxacina (400 mg, PO) en dosis única. Todos los pacientes deben recibir tratamiento para uretritis no gonocócica. El tratamiento de elección en esta última es con doxiciclina (Vibramicina), 100 mg dos veces al día durante siete días, y como régimen alternativo eritromicina (500 mg c/6 h durante siete días). Cuando persista la sintomatología en el paciente tratado por uretritis gonocócica debe revalorarse clínica y microbiológicamente, descartar la uretritis posgonocócica, así como los casos de uretritis de causa no infecciosa, y de acuerdo con el diagnóstico se dará tratamiento específico. En zonas donde no es posible realizar estudio microbiológico para identificar el germen causal, el tratamiento dependerá de la ecología prevalente en la región, o bien se instituirá el tratamiento para los dos tipos de uretritis. Se realizará seguimiento de los pacientes hasta la curación, así como de sus contactos, aun cuando estos últimos no presenten sintomatología alguna.

En la uretritis gonocócica, el tratamiento es con ceftriaxona debido a que 30% de *N. gonorrhoeae* es resistente a penicilina. En la uretritis no gonocócica el tratamiento es con doxiciclina

En la actualidad, todas las enfermedades de transmisión sexual se consideran pre-disponentes para adquirir la infección por VIH, por lo que debe solicitarse consentimiento al paciente para determinar si existe positividad de anticuerpos séricos contra

VIH. Asimismo, es imprescindible en todos los sujetos con VIH buscar intencionadamente enfermedades de transmisión sexual, lo que en teoría disminuirá el riesgo de contagio en sujetos VIH negativos, tanto de este virus como de otros microorganismos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Adjei D, Lal V. Non-invasive detection of *C. trachomatis* genital infection in asymptomatic males and females by enzyme immunoassay (Chlamydiazyme). *J Trop Hyg* 1994;97:51-54.
- Centers for Disease Control and Prevention. HIV prevention through early detection and treatment of other sexually transmitted diseases in the United States. *MMWR* 1998;47(No.RR-12):1-24.
- Centers for Diseases Control. 1993 Sexually transmitted diseases guides. *MMWR* 1993.
- McNulty A, Bodgworth N. Urethral discharge in men. *Aust Fam Physician* 1993;22:157-61.
- Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Epidemiología. Sistema Unicode Información 1998; 15(52): 14
- Swartz SL, Krauss SJ, Herrmann KL. Diagnosis and etiology of nongonococcal urethritis. *J Infect Dis* 1982;38:445-54.

204 ■ Sífilis

Eddie A. León Juárez
José Luis Fuentes-Alien

La sífilis es la enfermedad de transmisión sexual causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*, la cual afecta las mucosas y otros tejidos de manera aguda y crónica, con gran variedad de manifestaciones clínicas

La sífilis es la enfermedad de transmisión sexual causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*, la cual afecta las mucosas y otros tejidos en forma aguda y crónica, con gran variedad de manifestaciones clínicas. Se le llamó la gran imitadora por la facilidad con la cual sus manifestaciones se confunden con las de otras enfermedades.

ETIOLOGÍA

Treponema pallidum es un microorganismo espiral de 6 a 15 µm de longitud por 0.2 µm de espesor. El número de espirales varía de 4 a 14, distribuidas en forma uniforme en comparación con las otras espiroquetas saprofitas. No crece en cultivos.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección se adquiere por contacto entre mucosas durante relaciones sexuales con una persona que tenga una lesión activa, o por transmisión sanguínea o perinatal. La tasa de incidencia en México va en descenso: en 1990 fue de 4.5/100 000 habitantes, y para 1997 se informaron 2.1 casos/100 000 habitantes. La población de 25 a 44 años es la afectada con más frecuencia, con una mortalidad de 3.0 por 100 000 habitantes, seguida del grupo de 15 a 24 años, con 34 por ciento.

PATOGENESIS

La fisiopatología de la sífilis no se ha entendido totalmente por la falta de un buen modelo para reproducir la enfermedad. Después que *T. pallidum* penetra al organismo a través de las mucosas dará lugar a la lesión primaria llamada chancro, se disemina por vía hematogena o linfática en forma proporcional a la cantidad de espiroquetas inoculadas y da lugar a la sífilis secundaria y terciaria. Las alteraciones histológicas caracterís-

ticas en cualquier etapa de la sífilis son endarteritis obliterante, infiltrados de células plasmáticas, proliferación de células endoteliales que producen imágenes concéntricas que estenosan en forma importante la luz; asimismo, alrededor de los vasos existe daño perivascular. Hay una respuesta inmunológica inflamatoria atenuada que condiciona una respuesta retardada que contribuye a la latencia y la cronicidad de la infección. En fases tardías se observan procesos de cicatrización, por ejemplo en estructuras cardiovascular, con cicatrización de la túnica media (mesoaortitis), con debilitamiento de la pared y formación de aneurismas. Los gomas están formados de material necrótico y coagulado en el que existen vestigios de los vasos necrosados; los bordes están constituidos por fibroblastos que rodean un gran número de leucocitos mononucleares. Por ser muy escasos en estas etapas, es difícil observar treponemas en las lesiones.

tas alteraciones histológicas características en cualquier etapa de la sífilis son endarteritis obliterante, infiltrados de células plasmáticas, proliferación de células endoteliales que producen imágenes concéntricas que estenosan en forma importante la luz; asimismo, alrededor de los vasos existe daño perivascular

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las etapas de la historia natural de la sífilis se esquematizan en el cuadro 204-1. La lesión inicial (chancro) aparece en el sitio de la inoculación en plazo de nueve a 90 días después del contacto, y consiste en una pápula que sufre erosión de la superficie y ulceración posterior. En 47% de los casos se encuentran una o dos lesiones con locali-

ta lesión inicial (chancro) aparece en el sitio de inoculación en nueve a 90 días después del contacto y es una pápula que sufre erosión de la superficie y ulceración posterior

Cuadro 204-1. Estadios de la sífilis

Etapa	Síntoma	Tiempo después del contagio	Cambios de laboratorio	Respuesta al tratamiento	
				VDRL	FTA-ABS/MHA-TP
Primaria	Chancro	Promedio: tres semanas (11 a 90 días)	Campo oscuro + pruebas serológicas con frecuencia negativas, títulos VDRL y anticuerpos fluorescentes antitreponema	Permanece negativo	Permanece negativo
Primaria	Ganglios	Promedio: cuatro semanas	Campo oscuro + títulos de anticuerpos en aumento	Por lo regular se vuelve negativa a los seis meses	Después de la seroconversión por lo regular se mantiene positiva por tiempo indefinido sin relación con el estado de la enfermedad o la eficacia del tratamiento
Secundaria		Seis a 20 semanas	Campo oscuro, LCR anormal en 25 a 50% de los pacientes sin manifestaciones en el SNC; incremento de la fosfatasa alcalina (debido a pericolangitis) en 20%; proteinuria	Por lo regular se vuelve negativa a los 12 a 24 meses	
Latente		Temprano, a los tres meses; tardío a los 12 meses	VDRL negativa en LCR; pruebas treponémicas positivas en suero; los títulos de VDRL decaen		
Tardía (terciaria)	Neurosífilis (asintomática)	Por lo regular cuatro años	VDRL en LCR positiva con aumento de células y proteínas: pruebas treponémicas en suero positivas; los títulos de VDRL en suero decaen		
Tardía (terciaria)	Cuatro años	Igual que en la sífilis asintomática; el tratamiento no revierte las pruebas no treponémicas en 25 a 75% de los casos	Por lo regular permanece positiva en forma indefinida, con declinación gradual de los títulos		

Para las siglas, ver explicación en el texto.

zación: en el varón, entre el prepucio y el surco balanoprepucial, y en la mujer, en el introito y los labios mayores, aunque cabe señalar que pueden estar en otros sitios (ano, lengua, labios, paladar); estas lesiones sólo se manifiestan en un tercio de los sujetos infectados. En 11% de los pacientes hay adenopatía de más de 4 cm. Esta etapa dura tres a seis semanas.

La etapa secundaria ocurre seis a ocho semanas después de haber iniciado la sífilis primaria, con un cuadro cuyos signos y síntomas simulan influenza, con linfadenopatía generalizada palpable, así como un exantema generalizado denominado "roseóla sifilítica". La localización inicial de las lesiones es en el tronco, y posteriormente se extienden al tórax, el abdomen y los brazos, principalmente en las zonas flexoras (palmas de las manos y plantas de los pies). Las lesiones son de color rosa, duran algunos días y dejan zonas hiperpigmentadas que simulan pitiriasis versicolor. Las lesiones maculopapulares son las más características del secundarismo sifilítico; son lesiones induradas blandas, de color café o rojo oscuro, ligeramente elevadas, que abarcan palmas y plantas, por lo que orientan al diagnóstico de secundarismo. Las pápulas se pueden localizar a lo largo de la línea de inserción del cabello y se denominan *corona veneris*; cuando aparecen en el cuello se les llama "collar de venus".

Otro tipo de manifestaciones dermatológicas son las úlceras orales, formas condilomatosas (*condiloma lato*) consideradas como las más contagiosas, en tanto que la alopecia, por lo general en parches, ocurre en etapas tardías de la sífilis no tratada y puede afectar las cejas, las pestañas y otras partes del cuerpo. También se pueden presentar artritis, bursitis y síndrome nefrótico.

Posterior a ello existe un periodo de latencia durante el cual sólo es posible detectar la infección mediante pruebas inmunológicas.

La sífilis terciaria ocurre tres a cuatro años después de la sífilis primaria, aunque puede presentarse hasta 15 años después; si bien pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, los sitios más afectados por estas lesiones son el tejido óseo, el cardiovascular, el mucocutáneo y el sistema nervioso central. Aunque es de mencionar que estas formas eran muy poco comunes hacia el decenio de 1980 debido a la disponibilidad de tratamiento, su frecuencia se incrementó por la aparición del SIDA. En esta etapa aparecen lesiones en las mucosas denominadas gomas, nódulos no ulcerados (semejantes a lesiones granulomatosas), agrupadas en formas anulares no dolorosas. Otros sitios afectados por los gomas son el hígado y los huesos.

La afección cardiovascular en la sífilis es una endarteritis obliterante que compromete a los *vasa vasorum* con necrosis de la media y del tejido elástico, dejando como secuela la formación de aneurismas. El diagnóstico debe sospecharse al observar calcificaciones lineales en la radiografía de tórax en la imagen de la aorta descendente.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de sífilis se realiza de acuerdo con la etapa de la infección y deben considerarse estos aspectos:

- a. Hallazgos clínicos
- b. Demostración de las espiroquetas en las muestras clínicas
- c. Presencia de anticuerpos en sangre y líquido cefalorraquídeo

En las lesiones ulcerativas, la demostración de treponemas se lleva a cabo por observación directa en fresco al microscopio de campo oscuro

El serodiagnóstico se basa en dos tipos de pruebas: las no treponémicas que utilizan antígenos no específicos, como el VDRL, y la prueba RPR

En las lesiones ulcerativas, la demostración de treponemas se lleva a cabo por observación directa en fresco al microscopio de campo oscuro. La imagen observada es una espiroqueta de una a dos veces el tamaño de un eritrocito con las características antes señaladas.

El serodiagnóstico se fundamenta en dos tipos de pruebas: las no treponémicas que utilizan antígenos no específicos, como la VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) y la prueba RPR (prueba rápida de reagin en plasma); los resultados reactivos 1:8 sugieren infección latente o infección tardía, en tanto que los títulos mayores sugieren infección aguda y deben ser evaluados con pruebas específicas debido a los resultados falsos positivos (0.3%). Las pruebas treponémicas se efectúan para búsqueda de anticuerpos antitreponema mediante la prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluo-

rescente (FTA-ABS) y la prueba de microhemaglutinación de anticuerpos para *T. pallidum* (MHA-TP), las cuales son reactivas en 95% de los casos.

Existen pruebas más sensibles y específicas para establecer el diagnóstico de sífilis, como la prueba Western blot para buscar IgM antitreponema y la reacción en cadena de polimerasa, la cual utiliza "primers" de *T. pallidum* de especímenes donde las pruebas anteriores resultan no concluyentes.

TRATAMIENTO

En la sífilis primaria, secundaria o latente no mayor de dos años de evolución, los regímenes recomendados son penicilina benzatínica (2.4 millones UI en dosis única, IM) o penicilina procaínica acuosa (1.2 millones UI, IM, durante 10 días). En casos de alergia a la penicilina y en mujeres no embarazadas se usa doxiciclina (100 mg dos veces al día durante 15 días), o bien clorhidrato de eritromicina (500 mg, PO, cuatro veces al día durante 15 días). En el embarazo se recomienda el tratamiento con penicilina benzatínica (2.4 millones UI en dosis única); en casos de alergia se recomienda eritromicina en las dosis antes señaladas, aunque su capacidad para prevenir las secuelas en cualquier etapa de la sífilis es dudosa.

En la sífilis congénita se debe evaluar al producto mediante las pruebas treponémicas y no treponémicas, radiografías de huesos largos, líquido cefalorraquídeo y por estudio de la placenta mediante anticuerpos antitreponémicos. Si el resultado es positivo se recomienda penicilina cristalina (100 000 a 150 000 UI/kg/día) en dos dosis divididas durante los primeros siete días y posteriormente cada 8 h por 10 a 14 días, o bien penicilina procaínica (50 000 UI/kg) en dosis única durante 10 a 14 días.

En los sujetos infectados con VIH se desconoce el régimen ideal de tratamiento; no obstante, se recomienda utilizar penicilina (2.4 millones UI) en una dosis semanal durante tres semanas, y posteriormente dar seguimiento al paciente mediante pruebas treponémicas y no treponémicas.

En la sífilis primaria, secundaria o latente no mayor de dos años de evolución, los regímenes recomendados son de penicilina benzatínica o penicilina procaínica

Se desconoce el régimen ideal de tratamiento para sujetos infectados con VIH, pero se recomienda utilizar penicilina y posteriormente dar seguimiento al paciente mediante pruebas treponémicas y no treponémicas

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cerner for Diseases Control. Sexually transmitted diseases. Treatment guidelines. MMWR 1993;42:27-45.
- Hook EW, Marra CM. Acquired syphilis in adults. N Engl J Med 1992;326:642-53.
- Piot P, Monir QI. Sexually transmitted diseases in the 1990. STD 1994;Suppl 21:S7-S13.
- Sánchez PJ, Wendel GD, Grimpel GD, et al. Evaluation of molecular methodologies and rabbit infectivity testing for the diagnostic of congenital syphilis and neonatal central nervous system by *Treponema pallidum*. J Infect Dis 1993;167:148-57.
- Sepúlveda AJ. SIDA y Enfermedades de Transmisión Sexual. ¿Un Riesgo para Todos? México: Secretaría de Salud 1994;94-96.
- Stoll BJ, Lee FK, Larsen S, et al. Clinical and serologic evaluation of neonates for congenital syphilis: a continuing diagnosis dilemma. J Infect Dis 1993;167:1093-9.
- Tomberlin MG, Holtom PD, Owens JL, et al. Evaluation of neurosyphilis in human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1994;18:288-94.

205 ■ Erisipela y celulitis

César Rivera Benítez

ERISPELA

Definición

La erisipela es una infección superficial que afecta la dermis con compromiso linfático. La causa más frecuente es el estreptococo del grupo A; el grupo B produce erisipela

en el recién nacido. Los estreptococos de los grupos C y G, y *Staphylococcus aureus*, rara vez producen erisipela.

Manifestaciones clínicas

La erisipela es una lesión que se caracteriza por dolor y edema con aspecto de "piel de naranja", de color rojo brillante y con el borde de la lesión elevado, lo que demarca la piel sana de la enferma

La erisipela es más común en los lactantes, los niños pequeños y los adultos mayores. Las lesiones se encuentran en los miembros inferiores (70 a 80%) y en la cara (5 a 20%). Las vías de entrada son úlceras cutáneas, traumatismos, abrasiones locales, lesiones psoriásicas, por eccema y lesiones micóticas. Los factores predisponentes son estasis venosa, paraparesia, diabetes mellitus y alcoholismo. La erisipela puede aparecer en las zonas de obstrucción linfática o de edema preexistente. La erisipela es una lesión dolorosa y edematosa, con aspecto indurado de "piel de naranja", de color rojo brillante y borde elevado activo, que avanza demarcando la piel normal adyacente. Es común la fiebre. En la erisipela no complicada, la enfermedad se encuentra limitada a la dermis y a los linfáticos; en ocasiones se producen grandes ampollas a tensión debido a obstrucción linfática por estreptococos. Se puede extender en profundidad ocasionando celulitis, fascitis necrosante y abscesos subcutáneos. La biometría hemática revela leucocitosis; hay elevación de antistreptolisinas, y los cultivos del aspirado de la lesión por lo regular son negativos, por lo que no es necesario realizarlos.

Tratamiento

Si el paciente muestra datos de toxicidad o si la erisipela incluye la cara, debe considerarse la hospitalización. El tratamiento debe iniciarse con penicilina C intravenosa en dosis de 2 millones UI c/6 horas

Si el paciente muestra datos de toxicidad o si la erisipela incluye la cara, debe considerarse la hospitalización. El tratamiento debe iniciarse con penicilina G intravenosa en dosis de 2 millones UI c/6 horas. Después que haya mejoría clínica, el régimen puede cambiarse a penicilina V potásica hasta completar 10 días de tratamiento. En los casos incipientes se recomienda penicilina procainica, 800 000 UI una o dos veces al día durante 10 días. Una alternativa es la eritromicina oral, 250 a 500 mg c/6 horas.

CELULITIS

Definición

La celulitis es una infección aguda de la piel que se disemina y se extiende más profundamente que la erisipela e incluye al tejido celular subcutáneo

La celulitis es una infección aguda de la piel que se disemina y se extiende más profundamente que la erisipela e incluye al tejido celular subcutáneo.

Etiología

Los agentes etiológicos más frecuentes son el estreptococo del grupo A o 5. *aureus*, pero en ocasiones pueden estar implicados otros microorganismos, como *Erysipelothrix rhusiopathiae* en personas que manipulan peces, mariscos, aves, carnes y pieles. Se ha informado de casos ocasionados por neumococo y gramnegativos, como *Serratia*, *Proteus* y otras enterobacterias, y por hongos (*Cryptococcus neoformans*) en pacientes inmunocomprometidos.

Manifestaciones clínicas

Un traumatismo o una lesión cutánea previa predisponen al desarrollo de celulitis y rara vez causan diseminación hematológica de otra infección

Un traumatismo o una lesión cutánea previa predisponen al desarrollo de celulitis y rara vez es resultado de la diseminación hematológica de otra infección. Varios días después del traumatismo se desarrolla sensibilidad local al tacto, dolor y eritema, los cuales se intensifican rápidamente. Hay malestar general, fiebre y escalofríos. La zona afectada es extensa, las lesiones son eritematosas, la piel está caliente y tumefacta. A diferencia de la erisipela, los bordes de la zona de celulitis no están elevados ni bien marcados; es

común la linfadenopatía regional y puede presentarse bacteriemia; en ocasiones se desarrollan abscesos locales por sobreagregación de gérmenes gramnegativos.

La celulitis puede ser secundaria a una infección quirúrgica, y en tales casos se disemina rápidamente, a diferencia de la infección estafilocócica ordinaria que tarda algunos días en aparecer; el cuadro puede cursar con bacteriemia y datos de sepsis clínica; esta infección suele ser grave por la capacidad de diseminación a través de los linfáticos y del torrente sanguíneo, así como por el riesgo de complicarse con tromboflebitis. En los pacientes sometidos a safenectomía con fines de revascularización coronaria, la celulitis en los miembros inferiores es recidivante y en ocasiones se acompaña de manifestaciones sistémicas de infección.

Diagnóstico

Se puede realizar con aspirado del borde de la celulitis, biopsia cutánea y hemocultivos; el aislamiento se logra en 25 % de los pacientes y la posibilidad de recuperar el microorganismo es mayor si el aspirado se realiza en el punto de máxima inflamación, que por lo regular es el centro de la lesión. El aislamiento microbiológico en la biopsia por aspiración es de 32 %. La resonancia magnética nuclear es de utilidad para el diagnóstico de celulitis grave, ya que expone los planos afectados y facilita tomar decisiones medicoquirúrgicas.

Diagnóstico diferencial

Muchas entidades clínicas pueden simular celulitis, por lo que debe hacerse diagnóstico diferencial con fascitis, miositis, tromboflebitis profunda, panadizo herpético, carcinoma y erisipeloide carcinomatoso. En los pacientes inmunocomprometidos por un padecimiento primario o por medicamentos, la criptococosis cutánea puede semejar a la celulitis bacteriana.

Tratamiento

La celulitis por *Streptococcus* se trata con penicilina G procaínica por vía intramuscular en dosis de 800 000 UI c/12 horas. Si se sospecha infección estafilocócica debe utilizarse dicloxacilina, 500 µg a 1 000 mg por vía oral c/6 horas; en procesos más profundos se recomienda amoxicilina con ácido clavulánico o cefotaxima. En casos de alergia, la eritromicina es una buena alternativa. Si hay resistencia a dicloxacilina, la alternativa es vancomicina, 1 g IV c/12 horas. Cuando se sospecha sobreagregación bacteriana con bacilos gramnegativos, se debe agregar un aminoglucósido en tanto se recibe la confirmación bacteriológica.

La celulitis por *Streptococcus* se trata con penicilina C procaínica por vía intramuscular en dosis de 800 000 UI c/12 horas; si se sospecha infección estafilocócica se utiliza dicloxacilina; en procesos más profundos se recomienda amoxicilina, ácido clavulánico o cefotaxima

CELULITIS GANGRENOSA

Definición

Es una celulitis que progresa rápidamente, con necrosis extensa de los tejidos subcutáneos y de la piel adyacente. Pueden producirse diferentes cuadros distinguibles clínicamente, dependiendo de la localización y la extensión del microorganismo causal y de los trastornos predisponentes. Dichas entidades incluyen: 1) fascitis necrosante; 2) gangrena gaseosa (mononecrosis por clostridios y celulitis anaerobia); 3) gangrena sinérgica bacteriana progresiva; 4) celulitis necrosante sinérgica (flemón perineal) y balanitis gangrenosa; 5) celulitis gangrenosa en el paciente inmunocomprometido, y 6) zonas localizadas de necrosis cutánea secundarias a la celulitis. Es importante diferenciar entre la celulitis sinérgica (por lo regular "crepitante"), y la mononecrosis por gangrena gaseosa debido a la posible indicación de amputación o resecciones extensas de tejido en este último diagnóstico (cuadro 205-1).

La celulitis gangrenosa es una entidad que progresa rápidamente con necrosis extensa de los tejidos subcutáneos y la piel con fascitis necrosante, gangrena gaseosa, gangrena bacteriana sinérgica, celulitis necrosante sinérgica y celulitis gangrenosa en el paciente inmunodeficiente

Cuadro 205-1. Diferencias clínicas entre celulitis y mionecrosis

	<i>Celulitis</i>	<i>Mionecrosis</i>
Incubación	Variable	Corta
Inicio	Gradual	Aguda
Dolor	Mínimo	Intenso
Edema	Mínimo	Marcado con vesículas
Cambios de la piel	Escasos	Muchos
Gas	Abundante	Escaso
Toxicidad	Leve	Intensa

Patogenia

Los cambios anatomopatológicos son de necrosis y hemorragia en la piel y en tejido subcutáneo, con trombos de fibrina en pequeñas arterias y venas de la dermis y del tejido subcutáneo.

Manifestaciones clínicas

La gangrena estreptocócica es una forma rara de gangrena precedida de traumatismo en una extremidad; se inicia como una zona dolorosa, localizada, con eritema y edema; dos a tres días después la piel se oscurece, se forman vesículas y ampollas de contenido líquido pardo o vinoso; la lesión evoluciona a una zona cubierta por una escara necrótica bordeada de eritema y el dolor prácticamente desaparece. La lesión semeja una quemadura de tercer grado; puede aparecer bacteriemia, choque séptico y ocurrir la muerte. El estreptococo puede aislarse de las lesiones ampulosas. La celulitis gangrenosa del huésped inmunocomprometido es causada de ordinario por microorganismos de la biota normal que actúan como oportunistas. La celulitis por zigomicetos (mucormicosis) suele desarrollarse en pacientes con diabetes mellitus en descontrol por cetoadicidosis, o en quienes reciben tratamiento inmunosupresor. Las lesiones características son zonas necróticas, anestésicas, con celulitis perilesional y edema; por lo general no se diseminan por vía hematógena.

Diagnóstico

El diagnóstico etiológico se establece con el estudio histopatológico que revela invasión tisular y vascular por bacterias o por hifas (mucormicosis).

Tratamiento

El tratamiento es medicoquirúrgico; es fundamental el desbridamiento de la lesión.

CELULITIS ANAEROBIA POR CLOSTRIDIOS

El tratamiento quirúrgico es fundamental y debe realizarse con celeridad; consiste en desbridamiento y drenaje de la zona; se complementa con el uso de penicilina G cristalina

La celulitis anaerobia por clostridios es una infección necrosante de tejidos subcutáneos desvitalizados; el agente causal más frecuente es *Clostridium perfringens*, el cual se introduce a los tejidos a través de una herida traumática mal desbridada. El periodo de incubación es de varios días, y después la infección se disemina rápidamente. La inspección clínica muestra secreción oscura, escasa, de olor fétido y crepitación subcutánea a la palpación. Las radiografías simples permiten identificar las estructuras dañadas. El tratamiento quirúrgico es fundamental y debe realizarse con celeridad; consiste en desbridamiento y drenaje de la zona; se complementa con el uso de penicilina G

cristalina en dosis de 2 millones UI c/4 a 6 horas. Cuando se sospecha infección mixta está indicada la combinación con otro antimicrobiano, por lo regular un aminoglucósido, esquema que se modifica según los gérmenes aislados.

CELULITIS ANAEROBIA NO PRODUCIDA POR CLOSTRIDIOS

La celulitis anaerobia no producida por clostridios es un cuadro clínico similar a la celulitis por clostridios, producida por bacterias anaerobias no esporuladas (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*), así como especies de microorganismos anaerobios facultativos (enterobacterias, *Streptococcus* y *Staphylococcus*). En general son infecciones mixtas, por lo que está indicada la combinación de antimicrobianos. El tratamiento quirúrgico es similar al de la celulitis anaerobia por clostridios.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Duvanel T, Auckenthaler R, Rhoner P, Harms M, Saurat JH. Quantitative cultures of biopsy specimens from cutaneous cellulitis. Arch Int Med 1989;149:293-6.
- Saia P, Le Breton C, Pavlovic M, Fouchard N, Delzant G, Bigot JM. Magnetic resonance imaging in adults presenting with severe acute infectious cellulitis. Arch Dermatol 1994;130:1150-8.
- Sigurdsson AF, Gudmunsson S. The etiology of bacterial cellulitis as determined by fine-needle aspiration. Scand J Infect Dis 1989;21:537-42.

206 ■ Fiebre tifoidea y salmonelosis

José Luis Fuentes-Alien
Patricio Aparicio Soto
Ignacio Cavildo Bernal

DEFINICIONES

La fiebre tifoidea y la salmonelosis son los extremos del espectro de enfermedades producidas por diferentes serotipos de la enterobacteria *Salmonella*. La fiebre tifoidea, causada principalmente por *Salmonella* del serotipo *typhi*, es una enfermedad bacteriémica de gran repercusión sistémica y potencialmente letal a pesar de tratamiento específico. La salmonelosis, producida por *Salmonellae* de los demás serotipos que infectan al ser humano, se manifiesta por gastroenteritis en sujetos inmunocompetentes; sin embargo, en ocasiones se observan cuadros de mayor gravedad, septicémicos o con focalizaciones en pacientes con infección por VIH, en ancianos y en individuos con alguna otra causa de inmunodeficiencia.

La tifoidea, causada principalmente por *Salmonella* del serotipo *typhi*, es una enfermedad bacteriémica de gran repercusión sistémica y potencialmente letal a pesar de tratamiento específico

ETIOLOGÍA

Es posible que la evolución del conocimiento acerca de *Salmonella* y sus consecuencias en los conceptos filogenéticos y taxonómicos cree confusión en el clínico respecto de la nomenclatura actual de las diversas especies de este género antes reconocidas. A partir de 1973 se informaron algunas semejanzas entre las especies de *Salmonella* consideradas entonces, hasta que en 1983 se concluyó que todas las salmonelas conforman un género y especie única (género monoespecífico), *Salmonella choleraesuis*, por la estrecha similitud de su material genético. Las salmonelas son bacilos gramnegativos móvi-

Por conveniencia clínica y por el amplio uso de clasificaciones previas se ha optado por seguir llamando a las salmonelas por el nombre de su serotipo con categoría de especie

les gracias a sus flagelos peritricos, carecen de cápsula, no forman esporas y pueden ser aerobios o anaerobios facultativos; producen ácido y gas al fermentar azúcares (excepto *Salmonella choleraesuis* serotipo *typhi*, que no produce gas), y 96% de ellas no fermentan lactosa. Una serie de reacciones bioquímicas permite distinguirlas de otros miembros de la familia *Enterobacteriaceae*.

Salmonella aglutina en contacto con antisueros específicos contra alguno de sus tres antígenos de superficie, lo que permite clasificarla en serotipos. Por conveniencia clínica y por el amplio uso de clasificaciones previas se ha optado por seguir llamando a las salmonelas por el nombre de su serotipo con categoría de especie. Una clasificación reciente divide en seis subgrupos los diversos serotipos de *Salmonella*: el subgrupo 1 incluye la mayor parte de los tipos de *Salmonella* patógenos para el hombre. El sistema antigénico de *Salmonella* determina su patogenicidad y es útil para su clasificación. La bacteria posee tres clases de antígenos de superficie: H (flagelar), O (somático compuesto de polisacáridos), y el antígeno Vi, también compuesto de polisacáridos que sólo está presente en los serotipos *typhi* y *paratyphi* C (incrementa la virulencia del serotipo *typhi*).

Las variaciones de los lipopolisacáridos bacterianos del antígeno O permiten la serotipificación en grupos del A al D, de tal suerte que *Salmonella typhi* pertenece al serogrupo D. La tipificación por fagos es útil durante las epidemias, ya que la adquisición de fagos y plásmidos le confiere resistencia a la bacteria contra los antimicrobianos, como en la epidemia observada en México en 1972, que correspondió al fago Vi degradado. *S. typhi* tiene como reservorio único al hombre, en tanto que las restantes salmonelas tienen huéspedes animales y sobreviven en alimentos de origen animal o vegetal, frescos o procesados.

FIEBRE TIFOIDEA

Definición

Es la infección humana del sistema monocito-macrófago causada por *Salmonella typhi*; se caracteriza por fiebre elevada, continua y afección multiorgánica. Sus principales complicaciones son enterorragia y perforación intestinal; otras características son las recaídas y el estado crónico de portador, que se pueden presentar en un porcentaje bajo de pacientes a pesar del tratamiento adecuado. También se llama fiebre enteral.

Datos epidemiológicos

Se estima entre 12 y 16 millones de personas con fiebre tifoidea por año en el mundo, con 600 000 muertes (CDC. Estados Unidos, 1999)

Es una enfermedad cosmopolita, más frecuente en los países en desarrollo, donde los alimentos y el agua para consumo humano se contaminan con *S. typhi* por el manejo inadecuado de las excretas. En México, en 1991, se informó de 16 830 casos con una tasa de 19.29 por 100 000 habitantes. La mayor incidencia se observa en sujetos entre 15 y 44 años de edad; los casos más graves ocurren en los extremos de la vida. En países industrializados, la mortalidad en pacientes no tratados era de 10% y disminuyó a menos de 1% con el uso de antimicrobianos. En México se registran periódicamente brotes de tifoidea; los más notables han sido el de 1972 (el más importante, con 10 000 casos) y el de 1983. El reservorio natural de *S. typhi* en el hombre son las vías biliares, más aun cuando hay litiasis vesicular; 2 a 4% de los convalecientes desarrolla el estado de portador crónico.

El único reservorio de *Salmonella typhi* es el hombre

Causa y patogenia

Salmonella typhi es el agente causal de la fiebre tifoidea, pero *S. paratyphi* A, *S. paratyphi* B y *Salmonella* C en ocasiones producen cuadros febriles indistinguibles de una tifoidea

Salmonella typhi es el agente causal de la fiebre tifoidea, pero *S. paratyphi* A, *S. paratyphi* B (*S. schottmulleri*) y *Salmonella* C (*S. hirschfeldii*) en ocasiones producen cuadros febriles indistinguibles de una tifoidea. La infección se adquiere por la ingestión de alimentos y agua contaminados con excreta de humanos que cursan con fiebre tifoidea o de portadores crónicos. La dosis infectante en voluntarios estadounidenses es

de 1×10^3 bacterias en condiciones como disminución de la acidez gástrica por aclorhidria, cirugía o uso de antiácidos. Una vez deglutida, la salmonela debe resistir la acidez gástrica, las secreciones alcalinas de la porción superior del intestino delgado, la inmunoglobulina A (IgA) y los péptidos catiónicos secretados por las células de Paneth que aumentan la permeabilidad de la membrana bacteriana. La internalización de *S. typhi* se realiza mediante endocitosis en las células M del epitelio intestinal que se encuentran sobre las placas de Peyer; una vez que la bacteria alcanza la circulación sistémica se disemina a todo el organismo y es fagocitada por las células del sistema monocito-macrófago; gracias a esto no sufre fagocitosis ni muerte por los polimorfonucleares.

El antígeno Vi confiere a *Salmonella* capacidad de evadir la respuesta inmunitaria del huésped evitando la muerte bacteriana relacionada con factores del suero (inhibe la lisis asociada con el complemento y la unión a la fracción C3b) e incrementa su resistencia contra radicales peróxido. Las manifestaciones clínicas dependen de la bacteriemia (fiebre persistente), de la hiperplasia del sistema reticuloendotelial debido a multiplicación bacteriana dentro de macrófagos (hepatomegalia y esplenomegalia) y de la respuesta inflamatoria del huésped (hepatitis reactiva, colecistitis, hemorragia o perforación intestinal). Los lipopolisacáridos de la endotoxina de *S. typhi* contribuyen a la fiebre, otros síntomas sistémicos y leucopenia. Durante la fiebre tifoidea, el sistema monocito-macrófago fagocita células sanguíneas, mecanismo importante observado en la anemia, la leucopenia y la trombocitopenia. Después de infectar las células del sistema monocito-macrófago de todo el organismo, sobre todo de la médula ósea, el bacilo muestra un claro tropismo por el árbol biliar, en donde radica por tiempo prolongado, aun cuando haya mejoría clínica del paciente y no se encuentre la bacteria en otros tejidos; el paciente excreta grandes cargas bacterianas junto con la bilis durante semanas o meses después de haber curado, con el riesgo de infectar a huéspedes sucesivos en caso de contaminación fecal de agua o alimento. Los convalecientes de tifoidea rara vez sufren reinfección, pero la recaída se presenta en 15 a 20% de los casos; aún se desconoce el mecanismo que evita la infección sistémica entre portadores crónicos.

Manifestaciones clínicas

La historia natural de la tifoidea, las alteraciones clínicas y las pruebas de laboratorio se esquematizan en la figura 206-1. El periodo de incubación es de siete a 14 días, con extremos de tres a 60 días; la variación se debe principalmente a la cantidad del inoculo ingerido. El síndrome clínico más frecuente es la fiebre enteral, pero pueden presentarse infecciones localizadas en diversos órganos, por lo general en el contexto de una infección sistémica. La tifoidea se caracteriza por fiebre y manifestaciones abdominales. El inicio del cuadro es insidioso; la primera manifestación es diarrea por varios días en 30% de los pacientes; durante las dos primeras semanas (que corresponden al periodo de invasión bacteriana) se presenta malestar general, astenia, anorexia, escalofríos, cefalea, náuseas y vómito. La fiebre es intermitente al inicio y su intensidad aumenta de manera escalonada, hasta ser continua, de 39 a 40°C; se acompaña de cefalea intensa, ardor faríngeo, mialgias y somnolencia. La frecuencia de síntomas y signos se menciona en el cuadro 206-1.

En 10% de los casos hay manifestaciones psiquiátricas que incluyen psicosis y confusión; el estado tifoídico es una de las formas graves y cursa con alteración del estado mental, incoherencias, alucinaciones y en ocasiones movimientos anormales (como jalar la ropa de cama y tomar objetos imaginarios). Menos de 1% presenta crisis convulsivas y es necesario obtener muestra de líquido cefalorraquídeo para descartar meningitis. Los hallazgos físicos incluyen frecuencia cardíaca baja en relación con la esperada para el grado de fiebre, hepatomegalia (50%), esplenomegalia y roseola tifoídica (30%) al final de la primera semana; sólo 10% presenta adenomegalias. Se observa ictericia de grado menor y molestias en el cuadrante superior del abdomen que pueden sugerir una hepatitis; de hecho, los enfermos sufren hiperplasia de células de Küpffer.

Las complicaciones surgen a partir de la tercera semana; el incremento de la frecuencia del pulso, la reaparición de la fiebre en un paciente que parecía mejorar y el dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen deben alertar acerca de la posibili-

Los datos fundamentales del cuadro clínico son fiebre continua (39-40°C), astenia, debilidad, cefalea, dolor abdominal y anorexia. La "roseola tifoídica" es visible en tórax y abdomen al inicio del padecimiento

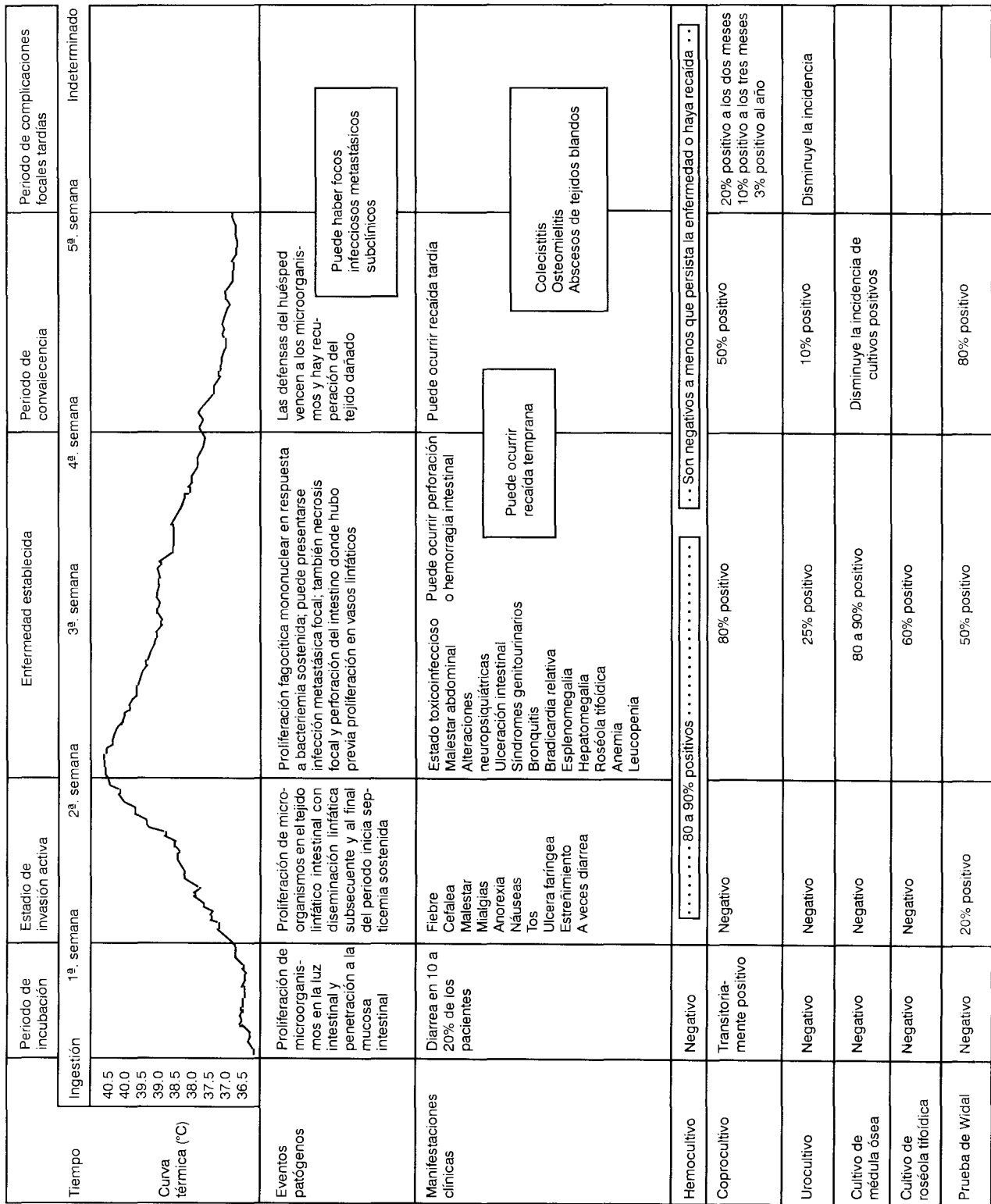


Fig. 206-1. Curso de eventos clínicos, bacteriológicos y patógenos de la fiebre tifoidea sin tratamiento.

Cuadro 206-1. Frecuencia de síntomas y complicaciones durante los periodos de estado de la fiebre tifoidea

Fiebre, confusión y coriza	88%	Náuseas y vómito	54%
Tos seca	86%	Diarrea	43%
Ardor faríngeo	84%	Perforación	2 a 3%
Dolor torácico	60%	Hemorragia	3 a 20%
Anorexia	91%	Colecistitis aguda	2%
Dolor abdominal	84%	Miocarditis	1 a 2%
Estreñimiento	79%	Neumonía	5%

dad de hemorragia o perforación intestinal, las cuales se deben a inflamación, hiperplasia, necrosis y ulceración del tejido intestinal a nivel de las placas de Peyer; la enterorragia tendrá aspecto de sangre fresca o de melena según la cantidad de pérdida sanguínea y la velocidad del tránsito intestinal. En caso de perforación intestinal no debe esperarse un cuadro de abdomen agudo evidente; en la etapa inicial tal vez sólo se observe escaso aire libre subdiafragmático en la radiografía de abdomen y la mayor parte de las veces las perforaciones son pequeñas, por lo cual la exploración de íleon debe ser meticulosa. Otras complicaciones menos comunes son la endocarditis, infecciones arteriales, colangitis aguda, abscesos o focalizaciones intraabdominales o en tejidos blandos (tifomas) y en hueso; también puede haber infecciones de vías urinarias, neumonía, empiema, neuroinfección (meningitis, absceso cerebral y empiema), artritis séptica y reactiva (síndrome de Reiter).

Se debe sospechar síndrome de Reiter cuando se presenten conjuntivitis, disuria y artralgia después de un cuadro de salmonelosis o de tifoidea

Auxiliares de diagnóstico

El diagnóstico de presunción es fácil cuando el cuadro clínico del paciente es el clásico; los hallazgos comunes de la biometría hemática son leucopenia, en particular neutropenia (25%) o una cifra de leucocitos normal, eosinopenia, anemia y plaquetopenia; la leucocitosis con neutropenia se relaciona con complicaciones como perforación y focalizaciones; otros datos de laboratorio alterados suelen ser la elevación de enzimas, en particular deshidrogenasa láctica, aspartato y alaninotransferasas (menos de cinco veces el valor normal de referencia) como resultado de hepatitis reactiva. Las pruebas serológicas basadas en la presencia de anticuerpos séricos contra antígenos O y H (reacciones febriles de Widal) son poco útiles en México debido a que gran parte de la población sana muestra resultados positivos a títulos variables por haber tenido contacto natural previo con *Salmonella* o inmunización antitifoídica; por otra parte, el tratamiento antimicrobiano previo modifica los títulos de la serología, por lo cual ante un resultado negativo o con títulos menores a 1:320 se requiere repetir el estudio en dos semanas, lo que resulta poco oportuno como recurso diagnóstico en el periodo de estado de la enfermedad.

El diagnóstico de presunción es fácil cuando el cuadro clínico del paciente es el clásico

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se establece con el aislamiento de *S. typhi*. El hemocultivo es positivo en 90% de los pacientes durante la segunda semana y su positividad disminuye a 50% hacia la tercera; la posibilidad de aislar la bacteria en sangre disminuye cuando se administran antimicrobianos. Con el mielocultivo se tiene la mayor posibilidad de aislamiento de *S. typhi* durante toda la enfermedad (92 a 95%), aun si el hemocultivo fue negativo y su sensibilidad no disminuye con el uso de antimicrobianos. El coprocultivo es positivo en 75% de los casos hacia la tercera semana de evolución. El cultivo de bilis con hilo duodenal (cápsula de Beal) tiene sensibilidad de 27% y se informan resultados muy variables de positividad para el cultivo de roseola tifoídica. En la experiencia de México, la positividad del urocultivo es anecdótica en cualquier etapa de la enfermedad. En cualquier caso, se recomienda realizar todos los cultivos posibles, ya que la posibilidad de aislamiento aumenta con el número y la variedad de especímenes cultivados.

El diagnóstico de certeza se establece con el aislamiento de *S. typhi*. El hemocultivo es positivo en 90% de los pacientes durante la segunda semana, el mielocultivo tiene la mayor posibilidad de aislamiento de *S. typhi* durante toda la enfermedad (92 a 95%), el coprocultivo es positivo en 75% de los casos hacia la tercera semana de evolución

No concluir el tratamiento expone al paciente a recaída y estado de portador

Se recomienda que la reglamentación sanitaria impida volver al trabajo a los convalecientes de tifoidea cuyo trabajo se relacione con alimentos hasta demostrar que no cursan con estado de portador

Después de curar una infección por *S. typhi* los pacientes excretan la bacteria por vía fecal durante un tiempo variable hasta la negatividad del coprocultivo, salvo 4% que a pesar de haber recibido tratamiento adecuado seguirá excretando *S. typhi* incluso después de un año de haber padecido la infección. Para detectar los portadores se recomienda realizar coprocultivos a todo convaleciente de tifoidea entre los seis y los 12 meses de haber curado; los sujetos con cultivo positivo a ese plazo seguramente se convertirán en portadores crónicos, incluso si se encuentran asintomáticos. Es frecuente que estos pacientes tengan enfermedad vesicular previa o la manifiesten poco después de la tifoidea, por lo que el estudio clínico debe incluir ultrasonografía de vesícula. En caso de enfermedad litíásica se recomienda la colecistectomía con tratamiento antimicrobiano antes de la intervención, durante la misma y después de ésta.

SALMONELOSIS

Definición

Puede haber salmonelas en cualquier alimento, incluso en los helados y otros refrigerados

En sentido amplio, la salmonelosis se podría definir como cualquier cuadro clínico que resulta de la infección por bacterias del género *Salmonella*, pero convencionalmente se considera salmonelosis a la infección causada por *Salmonella* no *typhi* que se manifiesta por cuadros de gastroenteritis aguda, de ordinario leve en el adulto, y que sólo en ocasiones se presentan con cuadros bacteriémicos graves, formas localizadas, o bien cuadros recidivantes, lo que sucede en particular en el paciente inmunodeficiente.

Patogenia

La pasteurización, la cocción adecuada de los alimentos y la ebullición del agua para consumo eliminan el riesgo de infección por salmonela

Deben mantenerse separados los alimentos crudos de los ya listos para consumo

A diferencia del agente de la tifoidea cuyo único reservorio es el ser humano, las salmonelas causantes de gastroenteritis tienen como reservorios naturales algunos animales, plantas o el suelo. La infección se adquiere al ingerir agua o alimentos, naturales o procesados, contaminados con la bacteria. No están completamente aclarados los mecanismos patogénicos de la gastroenteritis por *Salmonella*, pero se sabe que este agente produce varias toxinas, una semejante a la toxina colérica (que activa la adenilciclase del enterocito), varios factores de permeabilidad y una citotoxina. Esta última es semejante a la toxina de *Shigella* y se considera una proteína de la membrana externa, la cual es capaz de inhibir la síntesis proteínica *in vitro* y provocar el desprendimiento de células en cultivo. Queda por aclarar si la diarrea que acompaña a la salmonelosis se debe al efecto de la toxina y los factores mencionados, a la presencia de la bacteria en los enterocitos y a la correspondiente reacción inflamatoria con migración y degranulación de neutrófilos, o a la liberación de mediadores y factores quimiotácticos, todo lo cual termina por producir diarrea por la salida de abundante líquido a la luz de todo el intestino.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico inicia a las ocho a 48 horas después de la ingestión de la bacteria y se caracteriza por náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y fiebre

El cuadro clínico inicia en plazo de ocho a 48 horas después de la ingestión de la bacteria y se caracteriza por náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y fiebre. La diarrea dura tres a cuatro días, rara vez hasta 10, suele ser moderada pero puede semejar a la del cólera o a la disentería. El dolor es periumbilical, posteriormente se localiza en el cuadrante inferior derecho. La fiebre es moderada y de corta duración. Al examinar al paciente puede encontrarse dolor abdominal leve a la palpación, que puede semejar un cuadro de colecistitis o apendicitis; en este último caso debe hacerse diagnóstico diferencial con infección por *Yersinia enterocolitica*. La biometría hemática por lo regular es normal y rara vez hay leucocitosis.

Salmonelosis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida

A pesar de la frecuencia relativamente elevada de fiebre tifoidea en los países en vías de desarrollo, en el paciente con SIDA es rara o tiene la misma frecuencia que en la

población general. En cambio, las infecciones por *Salmonella* no *typhi* son relativamente frecuentes en pacientes con infección por VIH y constituyen una de las causas más frecuentes de bacteriemia (31 % en una serie), sólo superadas por las micobacterias. Es probable que un buen número de cuadros de salmonelosis en pacientes con SIDA no se diagnostique al ser enmascarados por otras infecciones; sin embargo, ahora se considera que su incidencia está disminuyendo con respecto de los primeros años de la epidemia de SIDA, por el posible efecto de la profilaxis antimicrobiana de infecciones oportunistas asociadas con el SIDA. Las infecciones se contraen por ingestión de huevo, vegetales crudos o insuficientemente cocinados y por contacto con mascotas. La infección se presenta en pacientes con cifras de linfocitos CD4+ por lo general por debajo de 200/f.l, y la sintomatología incluye fiebre en 100% de los casos y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, vómito) en 53% de los pacientes.

Las manifestaciones de infección sistémica predominan sobre las puramente gastrointestinales. El hemocultivo es positivo en la totalidad de los pacientes; se informa que también el coprocultivo, el urocultivo, el cultivo de ganglio linfático o de expectoración pueden resultar positivos. La recaída es común, sobre todo en pacientes con cifras de linfocitos CD4+ bajas que hayan tenido como enfermedad inicial un cuadro septicémico y que no hayan sido tratados con ciprofloxacina. Se ha informado que la infección por *Salmonella* en el paciente infectado por VIH activa la expresión de alguno de los genes del virus; sin embargo la importancia de este hecho está por determinarse.

La fiebre tifoidea en el paciente con SIDA es rara o tiene la misma frecuencia que en la población general; en cambio, las infecciones por *Salmonella* no *typhi* son relativamente frecuentes en pacientes con infección por VIH y constituyen una de las causas más frecuentes de bacteriemia.

TRATAMIENTO

Tifoidea

En México, y según la relación costo-beneficio, el tratamiento de elección es el cloranfenicol en dosis de 500 mg c/4 h, de preferencia por vía oral; esa dosis debe mantenerse hasta que ceda la fiebre, por lo general entre el tercero y el cuarto días; después puede reducirse a 500 mg c/6 u 8 h para permitir un tratamiento de 30 a 33 g de cloranfenicol en total y durante no menos de 14 días. La sensibilidad bacteriana es buena y la posibilidad de efectos tóxicos en médula ósea (anemia aplásica) es baja; en cambio, es el antimicrobiano con mayor tasa de recaídas. Otros tratamientos considerados de primera elección en países desarrollados son la ciprofloxacina, 500 mg, PO, c/12 h por 10 días (pero se ha informado una frecuencia cada vez mayor de cepas resistentes a las quinolonas), o la ceftriaxona en dosis de 3 g/día por sólo tres días. El resultado clínico es bueno, con pocas recaídas y bajo porcentaje de evolución a estado de portador, pero el costo es considerablemente mayor que el del cloranfenicol. Se recomienda agregar dexametasona por no más de 48 horas cuando haya datos de estado tifoídico. El tratamiento con amoxicilina, ampicilina o trimetoprim con sulfametoxazol puede indicarse cuando haya contraindicación para los anteriores antimicrobianos.

La fiebre tifoidea en México, y con base en la relación costo-beneficio, se trata con cloranfenicol; otros tratamientos considerados de primera elección en países desarrollados son la ciprofloxacina o la ceftriaxona.

Estado de portador crónico

Puede tratarse con ampicilina o amoxicilina (3 g/día por cuatro a seis semanas), o bien ceftriaxona, con buenas expectativas de éxito. Cuando haya enfermedad litiasica es necesario realizar colecistectomía.

Salmonelosis

Dado el carácter de la infección en el adulto, la gastroenteritis por *Salmonella* debe tratarse con medidas como reposo y vigilancia del estado de hidratación; sólo en un cuadro bacteriémico debe indicarse tratamiento antimicrobiano similar al recomendado en la fiebre tifoidea. En caso de infección focalizada, el tratamiento debe prolongarse por cuatro a seis semanas e incluir drenaje quirúrgico cuando sea procedente.

Salmonelosis en pacientes con SIDA

En el primer episodio de la infección se recomienda ciprofloxacina en dosis de 500 mg por vía intravenosa c/12 h por una a dos semanas, que se debe continuar por cuatro semanas más en la misma dosis por vía oral. Se sugiere tratamiento por tiempo indefinido en caso de bacteriemia recurrente.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Barriga AG, Peredo LVMA, Robles RM, Hermida EC, Martuscelli QJ. Fiebre tifoidea. Diagnóstico de laboratorio, fagotipos y resistencias al cloranfenicol (1972 a 1982). Análisis de dos mil casos comprobados bacteriológicamente. *Rev Méd IMSS* 1984;22:7.
- Bessudo MD. Epidemias por *Salmonella* y por *Shigella*, importancia de la vigilancia epidemiológica y control de la resistencia a antibióticos. En: Mota HF, Arboleda R (ed). *Avances en Enfermedad Diarreica y Desequilibrio Hidroelectrolítico*. México: SS, OPS, UNICEF, 1991;81.
- Hickey MM, Sansón DC. Septicaemia in patients with and without AIDS at Westminster Hospital. London. *J Infect* 1993;27:243.
- Pérez Pico VM, Llaúsas Me, León RAR, Morales BC. Meningitis por *Salmonella typhi*. Reporto de un caso. *Enferm Infecc y Microbiol (México)* 1998; 18:127-9.

207 ■ Gastroenteritis

Luis Casanova Cardiel

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La gastroenteritis es la segunda causa de muerte a nivel mundial, sólo superada por la enfermedad cardiovascular

Aunque presente en todos los grupos sociales, las condiciones de pobreza favorecen su aparición

La gastroenteritis es la segunda causa de muerte en el mundo, sólo superada por la enfermedad cardiovascular. Se estima que en Asia, África y América Latina mueren por diarrea alrededor de 4.6 a 6.0 millones de niños al año (> 12 600/día), y en los países subdesarrollados más de la mitad de las causas de muerte antes del primer año de vida (13% de los niños nacidos vivos) se relacionan causalmente con diarrea.

Las encuestas nacionales de diarrea en México informan acerca de 30 a 42 millones de episodios diarreicos al año en menores de cinco años de edad, y 60 a 70 millones en mayores de cinco años; la encuesta sobre práctica y prevalencia de la terapéutica de rehidratación oral de 1987 manifiesta que en 9.5% de las diarreas estudiadas a nivel nacional hubo datos de sangre, en 9.2% hubo diarrea persistente y el restante 81.3% correspondió a diarrea aguda líquida. Sin embargo, dentro de la gravedad epidemiológica se ha demostrado descenso del número de casos notificados de diarrea en México, fenómeno que ha ido a la par con la institución de medidas tendentes a frenar la epidemia de cólera. La atención al problema en este país se ha enfocado a la población pediátrica, dado el efecto sobre este grupo en el que la tasa de morbilidad por diarrea es siete veces mayor en menores de un año y el doble en preescolares con respecto al promedio general. En cuanto a la mortalidad ha ocurrido el mismo fenómeno, además de una elevación de la misma en mayores de 65 años, edad que tiene riesgo tres veces mayor para la morbilidad por cólera con respecto de los menores de cinco años. El riesgo en México de morir por diarrea es 13.6 veces mayor que la tasa nacional en menores de un año, 1.9 veces mayor en los preescolares y 5.3 veces mayor en la población de más de 65 años. También existen variaciones entre los estados de la República, donde la mortalidad está en estrecha relación con las condiciones socioeconómicas; en 1990, los siguientes estados tuvieron tasas de mortalidad infantil por diarrea mayores al promedio nacional (3.63 por 1 000 nacidos vivos): Guanajuato con 6.53,

Estado de México con 5.98, Oaxaca con 5.59, Querétaro con 5.66, Puebla con 5.39 y Tlaxcala con 5.32. San Luis Potosí, Durango, Chihuahua y Nayarit, en contraste, tuvieron tasas menores al promedio nacional (0.88, 0.93, 1.34 y 1.58, respectivamente). En el medio intrafamiliar existen variables que se relacionan con mortalidad por diarrea; específicamente Lezama informa que el analfabetismo en mujeres de más de 15 años, la falta de agua entubada en la vivienda, el piso de tierra y la carencia de drenaje se vinculan en forma significativa con la mortalidad.

FISIOPATOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La interacción entre el huésped y el agente altera la fisiología gastrointestinal normal en alguna de las tres formas siguientes: *a*) por acción de las toxinas, generalmente a nivel de intestino delgado, con salida de agua y electrólitos hacia la luz intestinal (en este tipo de diarrea es poco común encontrar leucocitos fecales); *b*) por destrucción inflamatoria de la mucosa colónica o ileal, por lo que siempre se encuentran leucocitos polimorfonucleares en heces, y *c*) por invasión a través de la mucosa intacta, con invasión secundaria y multiplicación dentro del reticuloendotelio; en este tipo de diarrea pueden hallarse leucocitos en heces y es posible que predominen los signos y síntomas sistémicos sobre los gastrointestinales, por lo que se le llama fiebre entérica.

De acuerdo con estos mecanismos fisiopatológicos, se han encontrado los siguientes agentes causales:

- Diarrea por toxinas: *Vibrio cholerae*, *E. coli* (con toxinas termolábil y termoestable), *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, rotavirus y virus tipo Norwalk.
- Diarrea invasora: *Shigella*, *E. coli* invasora, *E. coli* enterohemorrágica, *Salmonella enteritidis*. *Vibrio parahemolyticus* y *Entamoeba histolytica*.
- Diarrea en fiebre entérica: *Salmonella typhi* y *Yersinia enterocolitica*.

La clasificación etiológica de las gastroenteritis de acuerdo con mecanismos fisiopatológicos consiste en diarrea por toxinas; diarrea invasiva y diarrea en fiebre entérica

Entre las características de los agentes causales destaca la dosis infectante, que para *Shigella* es de 10^1 a 10^2 ; para *Helicobacter jejuni* es de 10^{2-6} ; para *Salmonella* es de 10^5 ; para *Escherichia coli* es de 10^8 ; para *Vibrio cholerae* es de 10^8 ; para *Giardia lamblia* es de 10^1 a 10^2 , y para *Entamoeba histolytica* es de 10^1 a 10^2 quistes.

V. cholerae 01

Esta bacteria ocasiona epidemias por medio de su toxina; la última registrada en América Latina se inició durante los años 1990 y ha tenido efecto en la morbimortalidad en los países de la región. La aplicación de medidas para su control en México logró disminuir en forma importante la aparición de diarreas de otro tipo. El biotipo El-Tor es el único presente en América y es menos virulento que el biotipo clásico. Los serotipos que se han encontrado en México son tanto Inaba como Ogawa. Las características clínicas demuestran el grado de deshidratación, sin embargo, hay otras relacionadas con mecanismos desconocidos, específicamente hipoglucemia. Las características clínicas permiten hacer una estimación de la depleción de volumen.

La epidemia de cólera más reciente se inició en 1990 en América Latina; el biotipo existente es El-Tor, que es menos virulento que el biotipo clásico

Escherichia coli enterotoxígena

Se considera endémica en México y a ella se debe, en gran porcentaje de los casos, la diarrea del viajero. Es la principal causa de diarrea en este país según la serie del Hospital Infantil de México.

Rotavirus

Se trata de un virus RNA vinculado con diarrea líquida, sin sangré o leucocitos. En México, los casos de diarrea por rotavirus se observan durante todo el año, con incre-

mentos en otoño. Es la primera causa de hospitalización por diarrea en Estados Unidos y en México es la segunda en frecuencia, después de *E. coli* enterotoxígena.

Escherichia coli enterohemorrágica

Desde 1982 se sabe que *E. coli* O157:H7 es causa de diarrea con sangre, y que en niños produce insuficiencia renal aguda (síndrome hemolítico-urémico). En Estados Unidos se estima que genera 20 000 casos de enfermedad y 250 muertes, lo cual constituye el principal agente aislado en casos de diarrea con sangre. Con frecuencia se registran brotes, y los alimentos cárnicos son el principal contaminante. En México se encontró en 17% de 71 casos de diarrea con sangre en menores de dos años de edad en una comunidad rural. Con frecuencia no se identifica la infección por *E. coli* O157:H7, ya que la mayor parte de los laboratorios no siembran las muestras de heces en preparación McConkey de sorbitol y los médicos tratantes no reconocen el cuadro clínico.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

En México existen dos alternativas para el diagnóstico y tratamiento de las gastroenteritis. La primera que se mencionará es real, para después señalar la ideal, que difícilmente se cumple en la práctica clínica diaria.

El pensamiento clásico de realizar un diagnóstico, identificar el agente etiológico y dar el tratamiento antimicrobiano correspondiente no es el correcto en la mayor parte de casos de diarrea, por las siguientes razones:

- Existen más de 25 agentes, hasta ahora conocidos, causantes de diarrea.
- Las entidades que causan la mayor parte de estos agentes no presentan un cuadro clínico característico que permita su sospecha con base en algún síntoma o signo específico.
- Los resultados de los cultivos bacteriológicos tardan un mínimo de 48 a 72 horas, y en general en este tiempo ya no son oportunos para tomar la decisión terapéutica.

Debido a que la mayor parte de los episodios de diarrea se autolimitan a los tres a cinco días, y a que el tratamiento antimicrobiano puede incluso provocar un estado de portador, el tratamiento debe reservarse sólo para casos de diarrea por cólera o con sangre.

Ante un caso de diarrea se debe iniciar terapéutica de rehidratación oral, debe seguirse con dieta normal y estar atento a diagnosticar y tratar las complicaciones.

Los casos en los que el médico o trabajador de la salud puede necesitar exámenes de laboratorio se limitan a los siguientes:

- Sospecha clínica de casos de cólera
- Brotes epidémicos de casos de diarrea
- Casos de diarrea con sangre en heces
- Casos de diarrea persistente.

En sujetos con diarrea y sangre debe realizarse un análisis del moco fecal, que puede informar sobre la presencia de trofozoítos de *E. histolytica* o *G. lamblia*, en cuyo caso debe administrarse metronidazol; si no se observan trofozoítos, pero hay más de 20 leucocitos polimorfonucleares por campo con objetivo seco fuerte, hay que iniciar trimetoprim más sulfametoxazol o ampicilina, dada la posibilidad de shigelosis, que se tratará en otro capítulo.

La situación ideal es la recomendada por Guerrant. Es necesaria e imprescindible la búsqueda de leucocitos en heces, que orientará hacia la causa de la diarrea por toxinas, diarrea inflamatoria y eventualmente la de origen parasitario. En caso de que la diarrea sea inflamatoria, el siguiente paso es realizar cultivos para *Shigella*, *Salmonella* y *C. jejuni*. Las técnicas sistemáticas deben incluir cultivos selectivos para *C. jejuni*, que es una de las causas más comunes de diarrea inflamatoria alrededor del mundo. Las enterobacterias y los vibriones se recuperan en medios enriquecidos comunes, como

Debido a que la mayor parte de los episodios de diarrea se autolimitan a los tres a cinco días, el tratamiento antibiótico debe reservarse para los casos de diarrea con sangre o cólera

Parece congruente alcanzar el diagnóstico específico sólo en estas condiciones (diarrea con sangre o cólera)

gelosa-sangre. Específicamente, para *Shigella* y *Salmonella* se utilizan medios más selectivos, como el agar SS o XLD (xilosa-lisina-desoxicolato), que inhibe a la mayor parte de microorganismos, excepto los mencionados. El cultivo de vibriones requiere un medio altamente selectivo, como agar TCBS (agar tiosulfato-citrato-bilis-sacarosa), aunque también crece en medio McConkey. Para detección exhaustiva de *E. coli* enterohemorrágica se incluye crecimiento en medio McConkey de sorbitol, ya que el serotipo O157:H7 es negativo a sorbitol y puede seleccionarse previamente para serotipificación.

El tratamiento empírico en caso de que se sospeche shigelosis es trimetoprim más sulfametoxazol en dosis para niños de TMP de 10 mg/kg/día y SMZ de 50 mg/kg/día, divididos en dos dosis durante cinco días, y para adultos de TMP de 160 mg y de SMZ de 800 mg dos veces al día por cinco días. La segunda elección es ampicilina, en dosis de 100 mg/kg/día para niños y de 1 g cuatro veces al día por cinco días en adultos.

El tratamiento empírico en caso de que se sospeche cólera en niños es eritromicina, 30 mg/kg/día divididos en tres dosis diarias durante tres días o TMP/SMZ en las dosis anotadas para shigelosis durante tres días. En adultos, el tratamiento de elección es tetraciclina en dosis de 500 mg cuatro veces al día o doxiciclina, una sola dosis de 300 mg.

En caso de sospecha de shigelosis, el tratamiento es con trimetoprim con sulfametoxazol

El tratamiento antibiótico en el cólera es con tetraciclina o doxiciclina

DIARREA RELACIONADA CON ANTIBIÓTICOS Y COLITIS SEUDOMEMBRANOSA

La diarrea es la reacción adversa más común del uso de antimicrobianos. Por lo general es moderada y se resuelve al suspender la terapéutica antimicrobiana. Una diarrea más grave es la colitis relacionada con antibióticos, en la cual el síndrome diarreico se acompaña de reacción inflamatoria colónica; ésta se caracteriza por grandes volúmenes de diarrea acuosa que puede contener moco, pero rara vez sangre. Esta entidad se presenta más a menudo en gente mayor de 60 años, aunque ocurren casos en adultos jóvenes. Se han implicado una gran cantidad de fármacos, aunque los más frecuentes como causales son clindamicina, lincomicina, cefalosporinas, ampicilina y amoxicilina.

La diarrea es el evento adverso más frecuente del uso de antimicrobianos

La reacción inflamatoria en el colon es ulcerativa, puede semejar colitis ulcerativa y en gran parte de los casos la mucosa colónica es cubierta con múltiples placas amarillas.

La principal causa es *Clostridium difficile*, el cual produce cuando menos dos toxinas: la toxina A tiene actividad enterotóxica y la toxina B produce efectos citotóxicos.

El diagnóstico se basa en los antecedentes y el tipo de diarrea, además de la apariencia en la colonoscopia; la confirmación se obtiene mediante histopatología, por el aislamiento de *C. difficile* en heces y por la demostración de la toxina en muestras fecales.

La causa más frecuente de colitis pseudomembranosa es *C. difficile*

Los casos leves por lo general ceden al suspender el fármaco causal. La colitis pseudomembranosa grave puede ser causa de muerte, que puede evitarse si se administra el tratamiento respectivo. La vancomicina y el metronidazol por vía oral se consideran tratamientos efectivos.

El metronidazol y la vancomicina orales son tratamientos de elección que se consideran eficaces

LECTURAS RECOMENDADAS

- Benítez O, Uribe F, Navarro A, y col. Etiología de la diarrea con sangre en niños de una comunidad rural. Bol Méd Hosp Infant Méx 1991;48:65-9
- Guerrant RL, Bobak DA. Bacterial and protozoal gastroenteritis. N Engl J Med 1991;325:327-40.
- Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, et al. Diarrhea in developed and developing countries: Magnitude, special settings, and etiologies. Rev Infect Dis 1990;12(Suppl 1):S41-50.
- Hullan S, Guang ZL, Mathan, et al. Etiology of acute diarrhea among children in developing countries: A multicenter study in five countries. Bull WHO 1991;89:542-5.
- March SB, Ratnam S. Látex agglutination test for detection of *Escherichia coli* serotype O157:H7. J Clin Microbiol 1989;27:1675-7.
- SSA. Encuesta de Morbilidad, Mortalidad y Tratamiento de Diarreas en 1985 (EMMTD). México: SSA, 1988.
- SSA. Encuesta sobre Práctica y Prevalencia de la Terapia de Rehidratación Oral en 1987 (EPPTRO). México: SSA, 1988.

Talbot RW, Waiker RC, Beart RW: Changing epidemiology, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* toxin-associated colitis. *Br J Surg* 1986;73:457-60.
 Warren KS. Tropical medicine or tropical health: The Health Clark Lectures, 1988. *Rev Infect Dis* 1990;12:142-56.
 World Health Organization. Tropical disease 1990. *ASM News* 1990;56:358-9.

208 ■ Shigelosis

Luis Casanova Cardiel

DEFINICIÓN

Es una infección bacteriana aguda que afecta principalmente al colon en la región rectosigmoidea. Se conoce también como disenteria bacilar y tiene un curso autolimitado que es favorablemente modificado por antibióticos.

ETIOLOGÍA

Este trastorno es ocasionado por *Shigella*, bacteria gramnegativa de la que se conocen cuatro especies: *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* y *S. sonnei*.

La bacteria causal es *Shigella*, bacilo gramnegativo, inmóvil, de la que se conocen cuatro especies con diferencias en antígenos y en propiedades bioquímicas: *S. dysenteriae* (grupo A), *S. flexneri* (grupo B), *S. boydii* (grupo C), y *S. sonnei* (grupo D). Existen varios serotipos, los cuales son señalados por un número arábigo después de la especie: *S. dysenteriae* 1 ocasiona los cuadros más graves, y en comparación con otros serotipos, produce mayor cantidad de toxina Shiga. Los serotipos son determinados por el polisacárido O del lipopolisacárido (endotoxina) bacteriano, que puede detectarse en la sangre de pacientes con la infección y al parecer ocasiona el síndrome hemolítico-urémico.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, la especie que causa más casos es *S. sonnei*; en México, la más frecuente es *S. flexneri*.

Es una infección de distribución mundial con predominio en países subdesarrollados, como México. El grupo de edad más afectado es el de uno a cuatro años de edad, y por el inoculo tan pequeño que se requiere (10^1) se considera que las instituciones donde hay internos están en mayor riesgo al momento de presentarse epidemias. La especie que en Estados Unidos tiene mayor prevalencia es *S. sonnei* (64% de los casos), seguida por *S. flexneri* (31%), *S. boydii* (3%) y *S. dysenteriae* (2%). La más frecuente en México es *S. flexneri*, seguida por *S. boydii*, *S. sonnei* y *S. dysenteriae*. En las escasas series de diarrea con sangre en este país (14 a 22%), se sabe que *Shigella* es el agente causal.

La shigelosis se presenta en brotes epidémicos y la infección se adquiere por vía oral; el periodo de incubación es de 12 a 72 h, al cabo de las cuales se produce la invasión de células epiteliales.

Se presenta en forma de brotes epidémicos; uno de los más famosos fue el que ocurrió en Guatemala en 1969, el cual se extendió a México y a otros países de Centroamérica. Se informa que hubo confusión inicial al observar trofozoitos de *E. histolytica*; al llevar a cabo un adecuado aislamiento de *Shigella*, se identificó *S. dysenteriae* tipo 1. Esta cepa mostró resistencia a cloranfenicol, tetraciclina y sulfadiazina, y produjo 112 000 casos con mortalidad de 7.4%. El brote se controló al utilizar ampicilina.

Después de detectar casos de shigelosis en turistas estadounidenses que habían visitado Cancún, el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos buscó en forma intencionada *Shigella* en esa ciudad; de 106 casos estudiados, 12 presentaron evacuaciones con sangre, en ocho de los cuales se aisló *Shigella*, con *S. dysenteriae* en cuatro, *S. flexneri* en tres y *S. boydii* en uno. No se aisló *Shigella* en ninguno de los 94 casos de diarrea sin sangre.

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

La infección es adquirida por vía oral, con resistencia del microorganismo al medio ácido del estómago. El periodo de incubación es de 12 a 72 horas, durante el cual la bacteria transita por el intestino delgado para llegar al colon, lugar donde se produce la invasión de células epiteliales, con multiplicación intracelular. Al inicio la invasión es inocua, pero después de la multiplicación intracelular hay daño y muerte celular que ocasionarán ulceraciones en la mucosa y siembra de *Shigella* en heces. Existe un exudado compuesto por células epiteliales descamadas, leucocitos polimorfonucleares y eritrocitos. La lámina propia está edematosa y hemorrágica, con infiltración de polimorfonucleares y células plasmáticas. Al inicio la respuesta inflamatoria está confinada al rectosigmoide, con progresión a colon proximal después de cuatro días de enfermedad; en casos graves puede existir pancolitis, con extensión de la inflamación hasta íleon terminal, con formación de pseudomembranas en las ulceraciones colónicas. La diarrea es resultado de la absorción alterada de agua y electrolitos por el colon inflamado.

Aunque la inflamación es superficial, sólo en forma ocasional hay bacteriemia. Las shigelas son susceptibles a lisis mediada por complemento sérico, lo que explicaría la poca frecuencia de bacteriemia e infección diseminada; la perforación de colon es rara y en niños con infección grave por *Shigella dysenteriae* 1 hay posibilidad de que desarrollen síndrome hemolítico-urémico, con depósito de trombos de fibrina en el glomerulo renal, lo cual ocasiona fragmentación de eritrocitos y necrosis cortical.

La virulencia de *Shigella* depende de genes cromosómicos y de plásmidos, además de la propiedad para producir toxinas que causan citotoxicidad en células susceptibles. Las toxinas están compuestas de dos subunidades peptídicas y son miembros de la familia de toxinas Shiga.

Shigella es sensible a lisis mediada por complemento sérico, lo que explica la baja frecuencia de bacteriemia e infección diseminada

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de que un grupo de voluntarios humanos ingirió 10 000 bacterias de *S. flexneri* tipo 2a, 25% no mostró signo o síntoma alguno de enfermedad, 25% más desarrolló fiebre transitoria en las primeras 24 a 48 horas, otro 25% tuvo fiebre y diarrea acuosa autolimitada y en el restante 25% hubo fiebre y diarrea acuosa que progresó a diarrea con sangre y disentería.

El grado de fiebre es variable; al inicio del cuadro se acompaña de signos y síntomas inespecíficos. Las evacuaciones diarreicas características, mucosanguinolentas, con pujo y tenesmo se presentan a las 48 h del inicio del síndrome febril; pueden ser hasta 20 a 40 evacuaciones al día y se ha informado sobre casos con prolapso rectal. La cantidad de sangre en heces es variable, pero por lo general escasa dadas las ulceraciones pequeñas en colon. Puede presentarse dolor abdominal, de predominio en cuadrante inferior izquierdo, aunque tal vez sea generalizado. Si no se da tratamiento hay mejoría espontánea en una a dos semanas cuando el cuadro no es grave; en caso contrario, la shigelosis puede progresar a megacolon tóxico, con perforación colónica, en ocasiones mortal.

Entre las complicaciones extraintestinales destaca el síndrome hemolítico-urémico, que como se anota en la sección de enteritis, se ha asociado más a *E. coli* O157:H7, que tiene gran capacidad para producir toxinas de la familia Shiga. Este síndrome puede presentarse al final de la primera semana de shigelosis, ya resuelto el síndrome disenteriforme. Se caracteriza por oliguria y disminución importante del hematocrito, con progreso a anuria, insuficiencia renal o anemia grave con insuficiencia cardiaca congestiva. En este síndrome se ha informado de reacciones leucemoides, con cifras hasta de 50 000/ μ l; trombocitopenia, con cuentas de 30 000 a 100 000; hiponatremia grave e hipoglucemia.

Las alteraciones del sistema nervioso central incluyen signos de encefalopatía difusa, con crisis convulsivas, delirio, estado de alerta alterado, rigidez de nuca y conducta aberrante.

En Estados Unidos, en pacientes con SIDA se ha observado la tríada de Reiter (artritis, uretritis y conjuntivitis) una a tres semanas después de haberse resuelto una shigelosis, en asociación con la expresión del HLA-B27, así como bacteriemias persistentes por *Shigella* con cuadros clínicos graves.

Las evacuaciones diarreicas características suceden 48 horas después del inicio del síndrome febril, son mucosanguinolentas y se acompañan de pujo y tenesmo; la cantidad de sangre es variable

El diagnóstico es fundamentalmente clínico; cuando se tiene el aislamiento, el cuadro ha desaparecido; sin embargo, el cultivo es importante para la información epidemiológica

Tanto en niños como en adultos, el tratamiento de elección cuando no se conoce la sensibilidad es con trimetoprim más sulfametoxazol; las alternativas son ampicilina, tetraciclina, norfloxacin y ciprofloxacina

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa de manera importante en el cuadro clínico; cuando se ha aislado *Shigella* la, los signos y la sintomatología desaparecen, aunque es importante comprobarlo para una adecuada información epidemiológica. El examen en busca de polimorfonucleares en heces orienta hacia una búsqueda intencionada de bacterias invasoras que entrarían en el diagnóstico diferencial de shigelosis, como *E. coli* enteropatógena o enterohemorrágica, *Yersinia enterocolitica* y *Salmonella*.

Shigella es un microorganismo delicado, por lo que las muestras deben sembrarse de inmediato; si esto fuese imposible, se empleará algún medio de transporte, como Amies, Cary-Blair o Stuart; se siembra en agar tergitol 7 o medio de MacConkey para después identificar biotipos mediante pruebas bioquímicas, y determinar serotipos por reacciones de aglutinación con sueros anti A, B, C y D. Hay técnicas más finas para un diagnóstico específico, como la PCR; sin embargo, en México es difícil ponerlas en práctica en el corto plazo.

TRATAMIENTO

Se ha demostrado en forma concluyente que dar tratamiento temprano disminuye tanto los síntomas como la duración de excreción de *Shigella*.

Se considera necesario hacer pruebas de susceptibilidad debido al desarrollo de resistencia mediada por plásmidos.

El tratamiento de elección, tanto en adultos como en niños cuando no se conoce la sensibilidad, es trimetoprim con sulfametoxazol (TMP, 15 mg/kg y SMZ, 75 mg/kg) dos veces al día durante cinco días. Las alternativas son ampicilina, tetraciclina, norfloxacin y ciprofloxacina.

PREVENCIÓN

Lo mismo que en la mayor parte de infecciones gastrointestinales, la shigelosis se asocia en forma importante a las condiciones socioeconómicas de las poblaciones; en la medida en que éstas mejoren, disminuirán la incidencia y la prevalencia. Hay grupos de investigadores en busca de vacunas; sin embargo, la mejor profilaxis es una adecuada higiene personal y evitar el consumo de alimentos y agua con posibilidad de contaminación por *Shigella*.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Barth Reller L, Navarro RE, Masferrer R, Bloch M, Gangarosa EJ. Epidemic Shiga-bacillus dysentery in Central America. Evolution of the outbreak in El Salvador, 1969-70. *J Am Soc Trop Med Hyg* 1971;20:934-40.
- Baskin DH. *Shigella* bacteremia in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1987;82:338.
- Butler T, Islam MR, Azad MAK, et al. Risk factors for development of hemolytic uremic syndrome during shigelosis. *J Pediatr* 1987;110:894.
- Haltalin KC, Kusmlesz HT, Hinton LV, et al. Treatment of acute diarrhea in outpatients. *Am J Dis Child* 1972;124:554.
- Suárez-Hoíl GJ, Florez-Abuxapqui JS, Heredia-Navarreta M, y col. Prevalencia de bacterias enteropatógenas en niños con diarrea aguda con sangre. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1993;50:151.
- Torres J, González-Arroyo S, Pérez R, Muñoz O. Inappropriate treatment in children with bloody diarrhea: Clinical and microbiological studies. *Arch Med Res* 1995;26:23-9.

209 ■ Brucelosis

Patricio Aparicio Soto

DEFINICIÓN

La brucelosis es una zoonosis endémica causada por la ingestión de productos lácteos contaminados, la cual se manifiesta por fiebre y artritis reactiva.

ETIOLOGÍA

La brúcela es un cocobacilo gramnegativo, inmóvil, no capsulado, positivo a ureasa y nitrato; su antígeno principal es lipopolisacárido, el cual le confiere resistencia a la destrucción de macrófagos e induce respuesta de anticuerpos. La diferenciación de especies requiere de un laboratorio capaz de realizar pruebas de crecimiento en CO₂, tiempo de positividad de ureasa, producción de H₂S y crecimiento en medios con tionina y fucsina. Tradicionalmente se consideraba la existencia de seis cepas con especie-especificidad respecto del animal huésped intermedio o reservorio natural, pero estudios de hibridación de DNA indican que se trata de un género monoespecífico de *Brucella melitensis* con múltiples biovariedades que explican las diferencias entre las características clínicas que producen (cuadro 209-1). La nomenclatura de especie se conserva para referirse a las variedades.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La infección del hombre deriva directa o indirectamente de la exposición a animales, consumo de leche y derivados no pasteurizados; rara vez está implicado el consumo de carne, pues no contiene la dosis infectante, pero sí hay riesgo al comerla cruda o al ingerir alimentos preparados con los mismos útiles de cocina sin lavar. La ingestión de sangre y médula ósea es fuente esporádica de infección. La transmisión sexual humano-humano es extraordinariamente rara. Los cuidadores de ganado, veterinarios, matarifes y personal de laboratorio tienen riesgo profesional de adquirir brucelosis por contacto directo o por inhalación; recientemente se comprobó un brote de brucelosis en personal que atendió partos y cesáreas de vacas inmunizadas un año antes con biológicos producido con *B. abortus* cepa RB51.

La infección del hombre deriva directa o indirectamente de la exposición a animales, consumo de leche y derivados no pasteurizados; rara vez está implicado el consumo de carne, pues no contiene la dosis infectante, pero sí hay riesgo al consumirla cruda o al ingerir alimentos preparados con los mismos útiles de cocina sin lavar

La brucelosis de los animales es una infección crónica y causa importantes pérdidas económicas. En México, la brucelosis es endémica en las regiones del norte y del bajo, y es causada por *B. abortus* (ganado bovino) y *B. melitensis* (caprino y ovino). En el resto de América, *B. abortus* es común a casi todos los países, en tanto que *B. suis* está presente en Argentina, Bolivia, Cuba, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Honduras y Venezuela. En Canadá y Estados Unidos, los casos esporádicos suelen deberse a exposición accidental en laboratorios o a través de mascotas.

Cuadro 209-1. Diferencias entre especies de *Brucella*

Especie	Animales	Características de la enfermedad
<i>B. melitensis</i>	Cabras	Enfermedad grave, estado tóxico y complicaciones más incapacitantes
<i>B. abortus</i>	Vacas	Esporádica y autolimitada
<i>B. suis</i>	Cerdos	Tendencia a la formación de abscesos
<i>B. canis</i>	Perros	Semejante a <i>B. abortus</i> , sin las complicaciones
<i>B. ovis</i>	Ovejas	Rara vez causa infección al hombre
<i>B. neotomae</i>	Ratas	No infecta al hombre

PATOGENIA

La capacidad de la brúcela para vivir en las vacuolas de células fagocíticas explica las recaídas

Las brúcelas entran al cuerpo a través de mucosas, abrasión de la piel o inhalación. Son opsonizadas, fagocitadas y en parte destruidas por leucocitos polimorfonucleares; algunas alcanzan los ganglios linfáticos regionales, el torrente circulatorio y se alojan en el sistema reticuloendotelial, donde se produce activación de macrófagos y destrucción incompleta de brúcelas; algunas sobreviven, evaden la respuesta inmunitaria y proliferan en forma intracelular. Tal vez lo anterior sea posible gracias al lipopolisacárido y a la potente enzima dismutasa de superóxido. La capacidad de la brúcela para vivir en las vacuolas de células fagocíticas explica las recaídas. La respuesta humoral y celular permite la destrucción de brúcelas y la formación de microabscesos y granulomas en bazo, hígado y testículos de acuerdo con la sensibilidad del huésped y la virulencia de la bacteria, pero la protección es breve e incompleta; la eliminación de brúcelas virulentas requiere de macrófagos activados, por lo que es una respuesta celular tipo Th 1. Los anticuerpos de respuesta inicial son de clase IgM y desaparecen semanas después de resolverse la infección, en tanto que la IgG es de aparición más tardía, persiste por más tiempo y con tratamiento adecuado disminuye más rápidamente, por lo que un título alto se relaciona mejor con infección aguda o recaída.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Recaída: reaparición de síntomas o signos característicos de la enfermedad, o un nuevo hemocultivo positivo durante los 12 meses siguientes al tratamiento

Los factores de riesgo asociados a recaída son: tratamiento con esquema incompleto; hemocultivo positivo; período ≤10 días para iniciar tratamiento antimicrobiano; género (sexo) masculino; plaquetopenia

El periodo de incubación promedio es de dos a tres semanas; la forma subclínica se detecta por presencia de anticuerpos en seroencuestas epidemiológicas. Un tercio de los pacientes sintomáticos desarrolla toxicidad sistémica aguda; el resto presenta síntomas en una o más semanas. Se produce fiebre, sudación profusa, escalofríos y debilidad en más de 90% de los casos. En 25 a 50% de los casos se observan artritis seronegativa, mialgias, cefalea, pérdida de peso e hiporexia. Aunque frecuentes, las manifestaciones gastroenterales son poco consideradas. Para determinar brucelosis son importantes los antecedentes epidemiológicos, un cuadro febril con diaforesis, artritis seronegativa, o ambos aspectos con afección sacroiliaca grave que dificulta la deambulación. En México, la asociación de fiebre y sacroileítis se debe a brucelosis como diagnóstico más probable. En sujetos mal tratados debe considerarse la recidiva, con cuadro de menor gravedad que el inicial e infección localizada. Se deberá pensar en reinfección o hipersensibilidad en casos de exposición frecuente (veterinarios, matanceros) e infección previa (cuadro 209-2).

COMPLICACIONES

Afectan a casi todos los órganos; son más frecuentes en infecciones por *B. melitensis* y cuando hay retraso en la administración de antimicrobianos específicos. En el sistema óseo se consideran artritis, espondilitis, osteomielitis, tenosinovitis, bursitis y sacroileítis. En el sistema nervioso central pueden presentarse meningitis, mielitis, paresia, parestesias, depresión y psicosis. En el genitourinario, orquiepididimitis, pielonefritis, nefritis, prostatitis y cistitis. La endocarditis es la causa más frecuente de muerte en casos de brucelosis y la válvula aórtica es la más afectada; otras complicaciones cardiovasculares son miocarditis, pericarditis y aortitis infecciosa, así como hepatitis granulomatosa,

Cuadro 209-2. Manifestaciones gastrointestinales

Síntomas	(30 a 68%)	Signos	(32 a 87%)
Anorexia	(25 a 68%)	Hepatomegalia	(10 a 87%)
Dolor abdominal	(6 a 16%)	Esplenomegalia	(15 a 61%)
Dispepsia	(15%)	Hepatosplenomegalia	(29%)
Vómitos	(11 a 15%)		
Diarrea	(6 a 16%)		
Estreñimiento	(11 a 18%)		

abscesos hepáticos o esplénicos, anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, eritema nudoso, púrpura y vasculitis granulomatosa cutánea.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo de brucelosis se hace mediante el aislamiento del microorganismo en sangre u otros líquidos corporales y tejidos. En pacientes con infección aguda por *B. melitensis*, los hemocultivos y los mielocultivos son positivos en 70 y 90%, respectivamente. Los hemocultivos deben procesarse con la técnica de Ruiz Castañeda en medio bifásico, incubándose por seis semanas. Los sistemas de cultivo automatizados, como BACTEC, o de lisis acortan el periodo de aislamiento de semanas a días. Para el diagnóstico de presunción de infección por *B. abortus*, *B. suis* y *B. melitensis*, la clásica reacción de Huddleson (en placa) no alcanza la sensibilidad y especificidad requeridas para ser diagnóstica. Por ello se usan pruebas serológicas, como la de aglutinación en tubo estándar con títulos de 1:160 o elevación de cuatro veces los títulos, que en muestras pareadas se correlacionan con 97 % de los cultivos que resultan positivos. Cuando el suero contiene anticuerpos bloqueadores pueden producirse pruebas negativas por bloqueo (*fenómeno de prozona*), efecto que no se presenta si se realizan sistemáticamente diluciones de 1:320. La prueba de aglutinación en tubo estándar tiene el problema de no reaccionar con *B. canis* y permanece positiva hasta 18 meses después de un tratamiento adecuado. Cuando a la prueba de aglutinación en tubo estándar se le agrega 2-mercaptoetanol (2-ME), se destruyen anticuerpos IgM y se detectan anticuerpos IgG. Un título con 2-ME de 1:160 o mayor indica recaída o reinfección, en tanto que títulos menores descartan brucelosis crónica. Hay pruebas rápidas de aglutinación, como rosa de Bengala, que se correlacionan bien con la prueba de aglutinación en tubo estándar para el diagnóstico de brucelosis humana. Las pruebas ELISA son sensibles; sin embargo, se requiere más experiencia para que lleguen a reemplazar a la prueba de aglutinación en tubo estándar como la de elección en brucelosis.

TRATAMIENTO

En adultos, el tratamiento de elección de la brucelosis aguda es la doxiciclina en dosis de 100 mg c/12 h; su absorción es mejor si se toma después de los alimentos y pueden administrarse 200 mg c/24 h; también la rifampicina en dosis de 600 a 900 mg/día por seis semanas; esta combinación no es tóxica, es eficaz y la tasa de recidiva es baja. En el pasado se utilizaban tetraciclinas en dosis de 2 g/día por tres a seis semanas y estreptomycina por dos a tres semanas. La ofloxacina (400 mg/día) más rifampicina (600 mg/día por seis semanas) tienen efectividad similar al tratamiento de doxiciclina y rifampicina. La combinación de trimetoprim con sulfametoxazol más rifampicina es segura y eficaz para niños y mujeres embarazadas durante seis semanas.

Las infecciones óseas pueden tratarse con cursos prolongados de doxiciclina y rifampicina intercalados con dos a tres semanas de estreptomycina; en ocasiones se requiere cirugía. En brucelosis del sistema nervioso central, un régimen prolongado útil (seis meses) es el de trimetoprim con sulfametoxazol y doxiciclina más rifampicina, con la administración por tiempo corto de esteroides, de eficacia no comprobada. La endocarditis valvular requiere tratamiento quirúrgico combinado con doxiciclina, rifampicina y trimetoprim con sulfametoxazol.

En adultos, el tratamiento de elección de la brucelosis aguda es la doxiciclina en dosis de 100 mg cada 12 horas

PREVENCIÓN

La pasteurización sistemática de todo producto lácteo y la vigilancia sanitaria de los ganados vacuno, ovino, caprino y otros más son la mejor estrategia preventiva.

LECTURAS RECOMENDADAS

Corbel MJ. Brucellosis: an overview. *Emerging Infect Dis* 1997;3:213-219.

MMWR. Human exposure to *Brucella abortus* strain RB51-Kansas. *MMWR* 1997;47(9): 172-75.

Young JE. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995;21:283-90.
 Zavala TI, Nava AN, Guerra CJ, Quiroz MC. Brucelosis. Inf Dis Clin North Amer 1994;8:226.

210 ■ Tétanos

Marco Antonio Santillán Verde

DEFINICIÓN

Es la enfermedad causada por la tetanoespasmlna, potente neurotoxina producida por *Clostridium tetani*, la cual se caracteriza por espasmos musculares generalizados incontrolables.

EPIDEMIOLOGÍA

Son factores de riesgo la edad (menor de un año y mayor de 60 años), las infecciones crónicas y las heridas agudas o crónicas

El tétanos es una enfermedad cosmopolita; de elevada mortalidad cuando afecta individuos en los extremos de la vida; la prevalencia mundial es de un millón de casos anuales, con frecuencia mayor en países en desarrollo debido a la carencia o las fallas de los programas de inmunización activa. En México, la media de casos anuales fue de 43 hasta 1992, con un subregistro casi seguro; la mayor mortalidad ocurre en menores de un año, en especial neonatos; la enfermedad predomina en las regiones de los estados costeros de la República Mexicana que tienen humedad ambiental mayor de 70% y temperatura media anual entre 20 y 25°C, y en donde existen altas concentraciones de animales domésticos y agrícolas, ya que *C. tetani* se encuentra en heces de humanos y animales. Los factores predisponentes son edad neonatal (contaminación del muñón umbilical), edad escolar y mayores de 60 años; infecciones crónicas o heridas agudas o crónicas que se contaminen secundariamente con *C. tetani*, como otitis, úlceras cutáneas y abscesos, perforación de pabellón auricular, aplicación de inyectables, maniobras para retirar la placenta retenida y abortos sépticos, y con menor frecuencia, el abuso de drogas inyectables. La mayor frecuencia de casos se observa entre abril y mayo y de agosto a septiembre. La mortalidad oscila entre 20 y 30%; se incrementa con la edad hasta 52% en los mayores de 60 años.

ETIOLOGÍA

Clostridium tetani es un bacilo grampositivo, esporulado; las esporas sobreviven mucho tiempo en el suelo, el polvo y las heces de animales; produce toxinas como tetanolisina y tetanoespasmlna

Clostridium tetani es un bacilo tipo Gram variable: grampositivo en cultivos frescos, pero gramnegativo al momento de aparecer sus esporas; anaerobio, no encapsulado y móvil; esporulado, con aspecto de palillo de tambor; las esporas son muy resistentes a los antisépticos (etanol, fenol o formalina), excepto yodo, glutaraldehído, agua oxigenada; tampoco resisten la esterilización en autoclave; se sabe que sobreviven por años en condiciones favorables (suelos secos), no así *Clostridium* en su forma vegetativa, la cual es muy sensible al calor, los desinfectantes y algunos antibióticos. *C. tetani* produce dos toxinas, la tetanoespasmlna, una proteína termolábil cuya producción protoplásmica parece estar mediada por plásmidos y que se libera gracias a la autólisis de *C. tetani*, la cual es responsable del cuadro clínico y la tetanolisina, que produce hemólisis *in vitro* pero no participa en la patogenia de la enfermedad.

La enfermedad se desencadena por la unión irreversible de la tetanoespasmlna a la placa neuromuscular de neuronas motoras, con inhibición de la liberación de acetilcolina, el neurotransmisor que induce la relajación muscular

FISIOPATOGENIA

La enfermedad se desencadena por la unión irreversible de la tetanoespasmlna a la placa neuromuscular de neuronas motoras, con inhibición de la liberación de acetilcolina

na, el neurotransmisor que induce la relajación muscular, lo cual provoca la espasticidad característica de la enfermedad. *C. tetani* depende de la introducción de sus esporas a los tejidos dañados o desvitalizados para producir la enfermedad; los cuerpos extraños y la participación de otras bacterias son factores que influyen en su crecimiento.

Se ha descrito la persistencia de las esporas por meses o años en tejidos infectados y su reactivación cuando un traumatismo menor altera las condiciones locales de los tejidos. Con la destrucción del bacilo, la tetanoespasmlina liberada se une a un receptor (al parecer un gangliósido, pero aún se debate la naturaleza exacta del receptor) en la terminal presináptica de una neurona motora inferior, induce falla de la transmisión neuromuscular (lo cual explica los casos de tétanos localizado) y aprovecha el sistema de transporte axonal retrógrado para viajar al cuerpo neuronal en la médula o en el cerebro; la duración de este viaje es directamente proporcional a la longitud del nervio e inversamente proporcional a su actividad eléctrica; una vez en el cuerpo celular, se concentra en él y resulta inaccesible para los mecanismos de neutralización. Ya en el sistema nervioso central, la tetanoespasmlina se difunde a las terminales de las neuronas inhibitoras del tallo cerebral, tanto las interneuronas glicinérgicas como las neuronas GABAérgicas, e impide la liberación de sus mediadores; ya sin la inhibición de estas células, las neuronas motoras se liberan provocando el incremento del tono muscular, con rigidez y espasmo simultáneo de los músculos agonistas y antagonistas que caracterizan al tétanos. Cuando la cantidad de tetanoespasmlina es suficiente, se disemina a través de los linfáticos y el torrente sanguíneo hacia las uniones mnoneurales de todo el cuerpo; los músculos con las vías nerviosas más cortas y con tiempo de transporte más breve se afectan con mayor rapidez. Si ocurre lo contrario y la cantidad de tetanoespasmlina es pequeña y se transporta al neuroeje sólo a través de las vías nerviosas regionales, la rigidez muscular se presenta en forma inversa a la longitud de la vía nerviosa. Si bien las neuronas inhibitoras espinales son más sensibles a la acción de la toxina, ésta también puede inhibir la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular; esto explica los casos de tétanos cefálico. Por otra parte, se considera que también puede haber pérdida de inhibición por parte de la columna de células intermediolaterales de la médula espinal, lo cual favorece el aumento de los niveles plasmáticos y la excreción de catecolaminas en los casos de tétanos generalizado. El sistema nervioso parasimpático también es afectado por la toxina.

Si la cantidad de tetanoespasmlina es pequeña, ocurre rigidez muscular en forma inversa a la longitud de la vía nerviosa

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico variará según el tipo de tétanos, ya sea generalizado, localizado, cefálico o neonatal. El periodo de incubación del tétanos generalizado es de dos a cuatro semanas desde la lesión original hasta la aparición del primer síntoma, pero varía de dos días a varios meses. Los periodos de incubación cortos implican mayor gravedad de la enfermedad, según lo establecido por Veronesi-Crampton-Smlth en su clasificación de gravedad del tétanos generalizado (cuadro 210-1). Las manifestaciones iniciales pueden incluir irritabilidad y cefalea, seguidas de dificultad para la masticación y la deglución; conforme progresa la enfermedad se presenta rigidez muscular en aumento, que afecta de manera progresiva más grupos musculares en forma ascendente o descendente. La rigidez por lo general se inicia en la mandíbula y la musculatura facial, lo que determina la risa "sardónica" y la contractura de maseteros, la cual ocasiona el trismus característico. El periodo de Colé es el transcurrido entre el primer síntoma y la prime-

El periodo de incubación dura entre tres y 21 días, y hay tres formas clínicas: local, cefálica y generalizada

Cuadro 210-1. Clasificación de la gravedad del tétanos

Tipo	Periodo de incubación	Periodo de Cole*
Tétanos leve	Más de 14 días	Más de 8 días
Tétanos moderado	De 10 a 14 días	De 3 a 6 días
Tétanos grave	Menos de 10 días	Menos de 3 días

* Se refiere al tiempo entre el inicio de las manifestaciones clínicas del tétanos y la presencia de rigidez y espasmos musculares.

ra contractura generalizada (opistótonos), y junto con el periodo de incubación tiene implicación pronóstica. Entre el primero y el cuarto día se presentan espasmos musculares provocados por estímulos externos; es característica la conservación del estado de alerta.

Las contracturas musculares suelen ser dolorosas y ocasionan fatiga muscular e hipoxia, y cuando se presenta espasmo laríngeo puede ocurrir la muerte por asfixia. Además de las manifestaciones clínicas referidas hay manifestaciones cardiovasculares que se consideran complicaciones primarias de la enfermedad y que forman parte del cuadro clínico durante el periodo de estado, las cuales son consecuencia de los efectos de la toxina a nivel medular y del tallo cerebral a través de cambios rápidos de las células cerebrales con ligera tumefacción y cromatólisis, con desmielinización perivascular y formación de nódulos gliales, lesión del núcleo vago, y como resultado falla cardiorrespiratoria; por otra parte, se ha observado daño medular en casos de muerte por apnea sin espasmos musculares o falla cardíaca posterior a hipotensión arterial progresiva.

Puede haber hipertermia en pacientes sin espasmo muscular o infección y se atribuye a lesiones del tallo cerebral, igual que la apnea súbita, la diaforesis, la flaccidez y la hipotermia

Puede ocurrir hipertermia sin espasmo muscular o infección, y se atribuye a lesiones del tallo cerebral, así como apnea súbita, diaforesis, flaccidez e hipotermia. En caso de miocarditis tóxica por tétanos grave, las manifestaciones más frecuentes son hipotensión arterial progresiva, taquicardia sinusal, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, bradicardia sinusal, elevación significativa de las concentraciones séricas de fosfoquinasa de creatina y de deshidrogenasa alfa, alteraciones que son consecuencia de daño miocárdico por la tetanoespasmlna.

El síndrome de hiperactividad simpática es parte integral de todo caso grave de tétanos, y tiene como factor clave de su patogenia la excitabilidad miocárdica por estimulación nerviosa simpática o altos niveles de catecolaminas circulantes

El síndrome de hiperactividad simpática es parte integral de todo caso grave de tétanos, y tiene como factor clave de su patogenia la excitabilidad miocárdica por estimulación nerviosa simpática o altos niveles de catecolaminas circulantes; se caracteriza por hipertensión arterial lábil, arritmias, constricción vascular periférica, diaforesis intensa, hipertermia e incremento de la excreción de catecolaminas urinarias.

Puede manifestarse tétanos localizado en pacientes parcialmente inmunizados, el cual se caracteriza por rigidez de los grupos musculares cercanos al sitio de la infección. Por otra parte, la presentación del tétanos cefálico se debe de ordinario a la presencia de otitis media o lesión de la cabeza, y con frecuencia se caracteriza por disfunción de los nervios craneales III, IV, IX, X y XII.

DIAGNOSTICO

Los antecedentes y la presentación clínica son primordiales para el diagnóstico. En pocos casos se observa *C. tetani* en el frotis de material de la herida o se aísla en el cultivo para anaerobios; además, se ha establecido que su identificación no es prueba inequívoca ni corrobora el diagnóstico de tétanos, ya que puede formar parte de la flora habitual. Es importante realizar el diagnóstico diferencial con meningitis, tetania hipocalcémica, absceso periodontal, encefalitis rábica, epilepsia, trastornos psiquiátricos, intoxicación por estricnina y reacciones a fármacos antipsicóticos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones primarias se deben al efecto de la toxina en médula, tallo cerebral y miocardio; se manifiestan por hiperactividad simpática, disfunción autonómica y miocarditis

Las complicaciones primarias se deben ante todo al efecto de la toxina en médula, tallo cerebral y miocardio; se manifiestan por hiperactividad simpática, disfunción autonómica y miocarditis; las complicaciones secundarias son consecuencia del manejo terapéutico de la enfermedad y consisten en barotrauma, neumotorax, flebitis, infecciones pulmonares y urinarias, tromboembolias pulmonares, hemorragia del tracto digestivo y fracturas óseas.

El tétanos grave es una urgencia médica, por lo que es obligado el traslado inmediato del paciente a la unidad de terapia intensiva. Su terapéutica se divide en específica, de sostén y de las complicaciones

TRATAMIENTO

El tétanos grave es una urgencia médica y es obligado el traslado inmediato del paciente a la unidad de terapia intensiva. La terapéutica se divide en específica, de sostén y de

las complicaciones. Aunque resulta cierto que deben evitarse las manipulaciones excesivas e innecesarias del paciente, la creencia de que deba aislarse en una habitación oscura y sin ruidos es obsoleta si se consideran los recursos farmacológicos actuales. El tiempo ordinario de tratamiento es de tres a cuatro semanas e incluye sedación y relajación; además del empleo de diversos fármacos, como los barbitúricos, se utiliza infusión continua de tiopental sódico (2 a 5 mg/kg/día), fenobarbital (1 a 2 g/día) o propofol (2.5 a 4 mg/kg/día). Este último logra reducir la ansiedad del paciente y permite un mejor manejo. Las benzodiazepinas son un importante complemento de la terapéutica; el diazepam se emplea en dosis de 30 a 50 mg c/4 a 6 h, de acuerdo con la respuesta clínica del paciente; con ello, además de un efecto sedante y en caso necesario anticonvulsivo, se induce relajación muscular.

Aun cuando las medidas anteriores proporcionen relajación adecuada, es común el uso de relajantes musculares como el bromuro de pancuronio y de vecuronio, sobre todo cuando se requiere movilizar al paciente o aspirar las secreciones bronquiales sin provocar contractura muscular generalizada. Debe vigilarse estrechamente la administración de todos estos fármacos por los efectos tóxicos y colaterales que pueden provocar. El paciente tetánico por lo regular necesita asistencia ventilatoria mecánica, por lo que se recomienda la cánula con globo de baja presión cuya permanencia es tolerable durante todo el periodo de estado; sólo en pocos casos se procede a traqueostomía en forma temprana.

Se debe administrar inmunoglobulina humana antitetánica lo antes posible por vía intramuscular para neutralizar la tetanoespasmlina libre; la dosis fluctúa entre 500 y 5 000 unidades; la aplicación de una parte de la dosis alrededor de la herida (cuando es evidente) reduce la carga de toxinas. La administración intratecal de inmunoglobulina es motivo de controversia, pero al parecer es efectiva para reducir la duración del periodo de estado; se recomienda en dosis de 500 unidades, adicionadas con 100 mg de hidrocortisona. La administración de penicilina sódica cristalina y el desbridamiento de la herida infectante son factores importantes para reducir la carga de toxina, si bien se plantea la posibilidad de retrasar el desbridamiento de la herida hasta 12 h después de la administración de inmunoglobulina humana antitetánica alrededor de la lesión para evitar el riesgo de aumentar la liberación masiva de toxina a partir de la herida infectante. Dado que la tetanoespasmlina necesaria para producir tétanos no es suficientemente inmunógena para producir una respuesta inmunitaria protectora permanente, se emplea el toxoide antitetánico en la forma ordinaria de inmunización activa completa.

Debe realizarse vigilancia estrecha de los requerimientos metabólicos, que en un paciente con adecuada sedación son 10.5% superiores a sus requerimientos metabólicos basales, para proporcionar el apoyo nutricional necesario.

El tratamiento de las complicaciones primarias del tétanos resulta de vital importancia por el riesgo implícito de muerte; la miocarditis, y primordialmente la disfunción autonómica, son susceptibles de manejo farmacológico mediante el empleo de bloqueadores beta (como el labetalol y el metoprolol) por sus efectos de bloqueo alfa y beta, y por inhibición de la entrada de noradrenalina a las terminaciones nerviosas; también se utiliza sulfato de magnesio, que inhibe la generación de noradrenalina de las terminaciones periféricas y la producción de catecolaminas en las glándulas suprarrenales; se usa clorpromacina por su actividad antagonista adrenérgica alfa. Otras opciones terapéuticas son el bloqueo epidural, el sulfato de morfina, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, las benzodiazepinas y el baclofeno intraarterial. En la experiencia del Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza, los bloqueadores beta (propranolol y metoprolol) y el sulfato de magnesio son alternativas terapéuticas de primer orden en los pacientes con tétanos grave y disfunción autonómica. En cuanto a las complicaciones secundarias, el tratamiento se establece convencionalmente, de acuerdo con el tipo específico de las mismas.

La inmunoglobulina humana antitetánica se debe administrar lo antes posible por vía intramuscular para neutralizar la tetanoespasmlina libre; la dosis fluctúa entre 500 y 5 000 unidades

El tratamiento de las complicaciones primarias del tétanos resulta de vital importancia por el riesgo implícito de muerte; la miocarditis y la disfunción autonómica son susceptibles de manejo farmacológico mediante el empleo de bloqueadores beta, como el labetalol y el metoprolol

PRONOSTICO

La morbilidad es nula al desaparecer el tétanos, a menos que se hayan presentado complicaciones secundarias graves, como hipoxia cerebral. La mortalidad oscila entre 20 y 70%, dependiendo de la experiencia en el manejo de cada hospital.

PREVENCIÓN

Se recomienda aplicar toxoide tetánico a toda la población

Como medida preventiva, se recomienda la aplicación de toxoide tetánico a toda la población.

LECTURAS RECOMENDADAS

Alfery DD, Rauscher LA. Tetanus: a review. *Critical Care Med* 1979;7:176.
 James PR, Aubrey LK. The prevention of tetanus in the elderly. *Arch Intern Med* 1991;151:1712.
 Keith WD, Gangaram LU, Nayiager S, Govender P. Autonomic nervous system dysfunction in severe tetanus: current perspectives. *Critical Care Med* 1989;17:371.
 Linton MD, Weil Y, Potgleter DP. Metabolic requirements in tetanus. *Critical Care Med* 1992;20:950.
 Olsen KM, Hiller FC. Management of tetanus. *Clin Pharm* 1987;6:570.

211 ■ Endocarditis infecciosa

Luis Casanova Cardiel
 Patricio Aparicio Soto

DEFINICIÓN

El término endocarditis infecciosa implica la infección de la superficie endocárdica de las válvulas, del endocardio mural o de defectos del tabique por cualquier agente microbiano que provoque destrucción del tejido, disfunción valvular y fenómenos embólicos locales o a distancia por desprendimiento de endocardio esfacelado.

CLASIFICACIÓN

Actualmente se clasifica a las endocarditis infecciosas según el agente causal aislado y la naturaleza de la válvula dañada, lo cual se relaciona en forma significativa con el curso clínico y el pronóstico, y es guía para la terapéutica antimicrobiana específica

En lo pasado, la endocarditis infecciosa se clasificaba en aguda, subaguda y crónica de acuerdo con el tiempo de evolución, pero esto sólo tiene interés histórico. En la actualidad se determina según el agente causal aislado y la naturaleza de la válvula dañada (protésica o no), que se relaciona en forma significativa con el curso clínico y el pronóstico y es la guía para la terapéutica antimicrobiana específica.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En Estados Unidos, esta enfermedad se presenta en un caso por cada 1 000 admisiones hospitalarias y hay 4.9 casos por 100 000 personas sanas. Es más frecuente en varones, con una relación de 2.5:1, y la edad avanzada es un factor predisponente. Alrededor de 60 a 80% de los casos presentan daño cardíaco previo; esto es, valvulopatía reumática (30%), cardiopatía congénita (10 a 20%) y prolapsos de la válvula mitral (10 a 33%). La cardiopatía degenerativa (por lo general calcificación del anillo mitral) ocurre en 30 a 40% de los casos. La tasa de enfermedades cardíacas subyacentes tiende a modificarse por disminución de la frecuencia de lesión valvular reumática, incremento de endocarditis y procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, frecuencia actual de 14.3 % de las endocarditis infecciosas, así como procesos degenerativos.

La mortalidad depende de la identificación temprana y del agente implicado. Se ha informado mortalidad menor de 20% en los casos debidos a estreptococo del grupo *viridans* y mayor de 60% en los causados por *S. aureus*

La mortalidad depende de la identificación temprana de la infección y del agente implicado. Según esta última condición, se ha informado una mortalidad menor de 20% en endocarditis infecciosa causada por estreptococo del grupo *viridans* y mayor de 60 % en la causada por *S. aureus*.

ETIOLOGÍA

Esta enfermedad es causada por diferentes microorganismos; los de mayor prevalencia son los géneros *Streptococcus* y *Staphylococcus* (60 a 80% y 20 a 35%, respectivamente), y los menos frecuentes los bacilos gramnegativos (1.5 a 13%) y los hongos (2 a 4%). La frecuencia de cultivos negativos es de 5 a 24%. Algunos microorganismos específicos tienen especial predilección hacia el tipo de válvula que infectan, de manera que en la válvula nativa predominan estreptococos del grupo *viridans* (como *S. mitis* y *S. sanguis*) y *S. bovis*. Durante los primeros 60 días después del implante de prótesis valvulares, gran parte de los agentes causales son nosocomiales y por lo regular se deben a la contaminación de la herida quirúrgica; por ello, los agentes aislados más a menudo son *S. epidermidis* (35%), *S. aureus* (17%), estreptococos del grupo D (3%), bacilos gramnegativos (16%), difteroides (10%) y hongos, con *Candida* como la más frecuente (8%). Después de los primeros 60 días, algunos autores señalan como límite seis meses o hasta un año para que los microorganismos causales sean adquiridos en la comunidad, por lo que son los mismos que para válvula nativa.

En usuarios de drogas inyectables predominan *S. aureus* (38%), *Pseudomonas aeruginosa* (14.2%), *Candida* (13.8%) y enterococos (8.2%), con mayor frecuencia de endocarditis en cavidades derechas. La endocarditis por *S. bovis* se relaciona con cáncer de colon.

PATOGENIA

El desarrollo de endocarditis infecciosa requiere que haya frecuencia simultánea de eventos independientes que sean influidos por las características propias del huésped. En primer término, la superficie valvular debe estar alterada, de manera que constituya un sitio sensible para la adherencia y la colonización bacteriana. Estos cambios en la superficie pueden ser producidos por efectos irritativos de origen sistémico, por ejemplo, de tipo autoinmunitario; o ser secundarios a traumatismo local, como el que ocasiona el flujo sanguíneo turbulento. Estas alteraciones ocasionan depósito de plaquetas y fibrina, lo que forma la denominada endocarditis trombótica no bacteriana. En segundo término, los microorganismos entran en el torrente sanguíneo a partir de un traumatismo sobre mucosas o tejidos colonizados, llegan al corazón y se adhieren en los sitios donde se ha desarrollado endocarditis trombótica no bacteriana. Al parecer, ciertas cepas tienen ventaja selectiva para adherirse e infectar incluso válvulas sanas (*S. aureus*, *S. pneumoniae*) mediante la producción de un complejo polisacárido extracelular denominado dextrán, el cual es muy probable que se fije a plaquetas, fibronectina y colágeno tipo IV. En el caso de *S. epidermidis*, es importante el factor "slime" para la adherencia a la superficie valvular, en particular la protésica. Después de la colonización, la superficie se cubre rápidamente con más fibrina y plaquetas, y permite el rápido crecimiento bacteriano desarrollándose una vegetación.

Para el desarrollo de endocarditis bacteriana es necesario que de manera simultánea ocurran dos situaciones: primero la alteración valvular y segundo la entrada de gérmenes al torrente circulatorio

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En general, las manifestaciones clínicas inician durante las dos primeras semanas del acontecimiento precipitante (procedimientos dentales, de tubo digestivo, de tracto genitourinario o piel), aunque éste sea difícil de reconocer, y se relacionan con el organismo causal; en caso de infecciones por estreptococos del grupo *viridans*, microorganismo de baja patogenicidad, el inicio es insidioso y la fiebre es de bajo grado, a diferencia de lo que sucede con microorganismos de alta patogenicidad, como *S. aureus*, con los cuales el inicio es súbito y la fiebre de mayor grado.

La fiebre se presenta en 90 a 97% de los casos sin un patrón definido; puede estar ausente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, edad avanzada, en enfermos terminales o en sujetos bajo terapéutica antimicrobiana previa. A pesar de tratamiento específico, su persistencia indica la posibilidad de tromboembolia pulmonar, embolia séptica de otro órgano, absceso intracardiaco, fármacos o infección nosocomial concomitante. Los soplos cardíacos se encuentran en 85 a 95% de los

La fiebre sucede en la inmensa mayoría de los casos; puede estar ausente en los sujetos sometidos a terapéutica antimicrobiana previa, en los enfermos con insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o en personas de edad avanzada o con padecimientos terminales

casos, son cambiantes, audibles con mayor claridad en el mesocardio y con características de insuficiencia valvular. A menudo están ausentes en la infección de cavidades derechas y en la infección intramural.

En 20 a 40% de los casos aparecen petequias en conjuntivas, mucosa oral, faringe y piel, sobre todo en enfermedad de curso prolongado. Los nódulos de Osler (10 a 25 %) son lesiones nodulares múltiples, pequeñas, de color rojo violáceo y dolorosas que aparecen en palmas de las manos y plantas de los pies, y desaparecen en horas o días. Las manchas de Janeway (10%) son rojizas, no dolorosas, localizadas en palmas y plantas, duran algunos días y se presentan con más frecuencia en endocarditis infecciosa por estafilococo. Las manchas de Roth (5%) son lesiones retinianas, blanquecinas, ovales, circunscritas por áreas de hemorragia y localizadas cerca del disco óptico. Las hemorragias en astilla son lesiones lineales en los lechos ungueales. Hay esplenomegalia en 25 a 50% de los casos. Además de estas manifestaciones debidas a embolia o vasculitis, aparecen complicaciones secundarias a episodio embólico mayor, como embolia de arteria esplénica, renal, coronaria, pulmonar, u otra más. Las manifestaciones neurológicas se presentan en 20 a 40% de los casos y son secundarias a oclusión vascular, absceso cerebral (embolia séptica por *Staphylococcus*) o aneurisma micótico. Las manifestaciones del sistema musculoesquelético representan 15%, y principalmente son artralgias monoarticulares u oligoarticulares proximales, como mialgias difusas o dolor dorsolumbar.

La aparición de glomerulonefritis secundaria a complejos inmunitarios es menor de 10% de los casos. Por lo regular se establece como una glomerulonefritis hipocomplementémica focal y segmentaria con depósitos mesangiales predominantes; clínicamente se manifiesta como síndrome nefrítico.

DIAGNOSTICO

En la actualidad se utilizan los criterios de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa, los cuales se basan en criterios mayores y menores (cuadros 211-1 y 211-2). Estos criterios han sido validados por otros autores en forma prospectiva y retrospectiva, lo que ha hecho evidente su utilidad, ya que la sensibilidad de los mismos está por arriba de 90%, no así su especificidad, que va de 0 a 89%. El riesgo de estos criterios es sobrediagnosticar endocarditis infecciosa, y la ventaja consiste en que no es fácil que el diagnóstico sea elusivo mediante la aplicación de los mismos.

TRATAMIENTO

Los principios generales que habrán de considerarse para la terapéutica son que debe ser parenteral, a largo plazo y con agentes bactericidas. Las razones consisten en que

Cuadro 211-1. Criterios para el diagnóstico de endocarditis infecciosa

DIAGNOSTICO DEFINITIVO	DIAGNOSTICO PROBABLE
Criterios patológicos	Hallazgos compatibles con endocarditis infecciosa que no cumplen criterios para diagnóstico definitivo, pero tampoco para categoría de rechazo
Microorganismo: demostrado por cultivo o examen histológico de una vegetación, o en una vegetación que causó embolia, o en un absceso intracardiaco	
Lesión histopatológica: vegetación o absceso intracardiaco, confirmado por examen histopatológico que muestra endocarditis activa	DIAGNOSTICO DE RECHAZO
Criterios clínicos (véase cuadro 211-2)	Diagnóstico alterno definitivo que explica los datos compatibles con endocarditis infecciosa
Dos criterios mayores o	Resolución del síndrome de endocarditis con tratamiento antimicrobiano por cuatro días o menos
Dos criterios mayores y tres menores o	Falta de evidencia histopatológica de endocarditis infecciosa en la cirugía o la necropsia después de cuatro días de tratamiento o menos
Cinco criterios menores	

Cuadro 211-2. Definiciones de la terminología usada en los criterios para el diagnóstico de endocarditis infecciosa

CRITERIOS MAYORES

1. Hemocultivo positivo

Microorganismos típicos a partir de dos hemocultivos separados en tiempo

- a. *Streptococcus* del grupo *viridans*, *S. bovis*, grupo HACEK,* o
- b. *S. aureus*, o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario o hemocultivos persistentemente positivos, con germen definido como compatible con endocarditis infecciosa a partir de:
 - i. Hemocultivos con 12 h de diferencia o
 - ii. Tres de tres o tres de cuatro hemocultivos, o más de tres hemocultivos separados, con el primero y el último tomados al menos con una hora de diferencia

2. Evidencia de participación endocárdica

Ecocardiograma positivo

- a. Masa intracardiaca oscilante sobre la válvula o sus estructuras de sostén, o en la vía de desplazamiento del chorro de turbulencia, o en dispositivos yatrogénicos en ausencia de una explicación anatómica alternativa, o
- b. Abscesos o
- c. Dehiscencia parcial de válvula protésica o regurgitación valvular nueva (empeoramiento o cambio de un soplo preexistente)

CRITERIOS MENORES

1. Predisposición: condición cardíaca predisponente o uso de drogas intravenosas
2. Fiebre: $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$
3. Fenómeno vascular: embolia arterial, infartos pulmonares sépticos, aneurisma mióico, hemorragia intracraneal, lesiones de Janeway
4. Fenómeno inmunitario: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoideo
5. Ecocardiograma: compatible con endocarditis infecciosa, pero sin alcanzar los criterios mayores anteriores
6. Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos sin alcanzar los criterios anteriores o evidencia serológica de infección activa con microorganismos compatibles con endocarditis infecciosa

* HACEK significa: *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kinella*.

los antibióticos por vía oral pueden presentar absorción irregular y los tratamientos cortos o con agentes bacteriostáticos ocasionan recaídas.

El tratamiento empírico de la válvula nativa en tanto se esperan los resultados de los cultivos está indicado en caso de insuficiencia cardíaca, en un soplo nuevo que indique insuficiencia valvular, en pacientes tóxicos y cuando haya neumonía, signos meníngeos asociados o ambos casos; consiste en penicilina G sódica cristalina (2 millones UI por vía IV c/4 h) más gentamicina (1.5 mg/kg por vía IV c/8 h durante cuatro semanas).

Si no hay alguna de las condiciones anteriores, se deben obtener más cultivos para identificar con certeza el germen causal; si persisten negativos deben considerarse causas raras, como hongos, fiebre Q, psitacosis y brucelosis. Si después de descartar estas condiciones persiste el estado de "endocarditis infecciosa con cultivo negativo", se recomienda administrar el esquema antes anotado durante seis semanas.

En caso de sospechar estafilococo se debe iniciar con dicloxacilina (2 g por vía IV c/4 h) más amikoglucósido en dosis estándar. Cuando se sospecha resistencia a meticilina (por la ecología local) está indicado el uso de vancomicina (1 g por vía IV c/12 h o 500 mg por vía IV c/6 h) más amikoglucósido. En los sitios donde la frecuencia de gérmenes resistentes a meticilina es alta se puede iniciar con vancomicina en espera de los resultados de sensibilidad; si hay sensibilidad a meticilina deberá suspenderse la vancomicina e iniciarse con dicloxacilina. En la endocarditis infecciosa de válvula protésica se recomienda la asociación de vancomicina con gentamicina y rifampicina durante dos semanas, continuando hasta seis semanas con vancomicina y rifampicina. La elección del antimicrobiano para condiciones diferentes a las anotadas debe guiarse por el agente etiológico aislado.

Conviene que el paciente esté bajo vigilancia electrocardiográfica continua, de preferencia en una unidad de terapia intensiva, dada la posibilidad de arritmias provo-

Tres reglas fundamentales de la terapéutica antimicrobiana son: debe ser parenteral, a largo plazo y con agentes bactericidas

Cuando se sospeche estafilococo debe usarse dicloxacilina y un amikoglucósido; si la flora local tiene predominio de gérmenes resistentes a meticilina deberá usarse vancomicina

En la endocarditis bacteriana de válvula protésica se debe iniciar el tratamiento con vancomicina, gentamicina y rifampicina

cadav por mlocarditis asociada. También es deseable la disposición inmediata de cirugía cardiotorácica.

Las indicaciones para tratamiento quirúrgico consisten en: insuficiencia cardíaca congestiva refractaria a tratamiento; más de un episodio embólico mayor; infección no controlada; disfunción valvular demostrada; tratamiento antimicrobiano ineficaz (endocarditis por hongos); resección de aneurisma micótico; la mayor parte de las endocarditis infecciosas en válvula protésica y complicaciones supurativas locales, como abscesos micocárdicos o perivalvulares con anomalías en el sistema de conducción y bloqueo cardíaco. Aunque es motivo de controversia el uso de anticoagulación en válvulas nativas, algunos autores la recomiendan, y en modelos animales ha mostrado sinergia el efecto de penicilina, tal vez mediante inhibición de la formación de vegetaciones.

PROFILAXIS

Uno de los intentos para disminuir la morbimortalidad que causa la endocarditis infecciosa es la prevención. Sin embargo, no hay estudios que validen esta conducta y tal vez nunca los habrá. Se ha demostrado que los principales factores de riesgo para desarrollar endocarditis son anomalías estructurales cardíacas, con las cuales cualquier batalla profiláctica está perdida. Se ha cuestionado la práctica común de la profilaxis durante intervenciones odontológicas en pacientes con susceptibilidad para desarrollar endocarditis infecciosa.

En el cuadro 211-3 se enumeran las entidades cardíacas relacionadas con endocarditis. La profilaxis se recomienda para las de riesgo alto e intermedio, pero no para las de riesgo bajo.

En el cuadro 211-4 se señalan los procedimientos dentales en los cuales se recomienda la profilaxis contra endocarditis infecciosa si el sujeto cae en la categoría de riesgo alto o moderado; también se anotan los procedimientos en los que está contraindicada.

En el cuadro 211-5 se señalan otros procedimientos diagnósticos y terapéuticos en los cuales debe usarse profilaxis; se incluyen también aquellos en los que no es indispensable administrar este tratamiento.

En el cuadro 211-6 se mencionan los antibióticos recomendados por la American Heart Association (AHA) para profilaxis cuando esté indicada.

Cuadro 211-3. Entidades cardíacas relacionadas con endocarditis infecciosa

Riesgo alto

- Prótesis valvular cardíaca
- Cuadro previo de endocarditis infecciosa
- Cardiopatía congénita cianótica compleja (ventrículo único, transposición de los grandes vasos, tetralogía de Fallot)
- Cortocircuitos pulmonares o conductos pulmonares creados quirúrgicamente

Riesgo intermedio

- Cardiopatías congénitas diferentes a las anotadas en los riesgos alto y bajo
- Enfermedad valvular adquirida (cardiopatía reumática)
- Cardiomiopatía hipertrófica
- Prolapso de válvula mitral con regurgitación valvular, "hojuelas" engrosadas, o ambas

Riesgo bajo (el riesgo no es mayor que para la población general)

- Defecto aislado del tabique auricular
- Cirugía de reparación de defecto del tabique auricular, de defecto del tabique ventricular o persistencia de conducto arterioso
- Cirugía coronaria previa (puenteo)
- Prolapso mitral sin regurgitación valvular
- Antecedente de enfermedad de Kawasaki sin disfunción valvular
- Antecedente de fiebre reumática sin disfunción valvular
- Marcapaso cardíaco

Cuadro 211-4. Procedimientos dentales y profilaxis contra endocarditis

Profilaxis recomendada	Profilaxis no recomendada
Extracciones dentales	Odontología restaurativa (llenar cavidades, implantar nuevos dientes)
Procedimientos quirúrgicos periodontales	Inyección anestésica local (no intraligamentaria)
Instrumentación endodóncica o procedimiento quirúrgico más allá del ápex	Retiro de sutura posquirúrgica
Colocación subgingival de fibras o tiras antibióticas	Colocación de dispositivos ortodóncicos removibles
Colocación inicial de bandas ortodóncicas	Toma de impresiones dentales
Inyección anestésica intraligamentaria	Tratamiento con flúor
Limpieza dental profiláctica o implantes en zonas sangrantes	Radiografías dentales
	Ajuste de dispositivos ortodóncicos
	Aparición de dentición

Cuadro 211-5. Procedimientos diagnósticos y terapéuticos, y profilaxis contra endocarditis infecciosa

Profilaxis recomendada	Profilaxis no recomendada
Aparato respiratorio	Aparato respiratorio
Amigdalectomía, adenoidectomía, o ambas	Intubación orotraqueal
Cirugía que altere la mucosa respiratoria	Broncoscopia con broncoscopio flexible, con biopsia o sin ésta
Broncoscopia con broncoscopio rígido	Inserción de tubo de timpanostomía
Aparato digestivo	Aparato digestivo
Escleroterapia para varices esofágicas	Ecocardiografía transesofágica
Dilatación esofágica	Endoscopia esofagogastroduodenal, con biopsia o sin ésta
Colangiografía retrógrada transendoscópica con obstrucción biliar	Aparato genitourinario
Cirugía de enrucijada pancreatobiliar	Histerectomía vaginal
Cirugía que altere la mucosa intestinal	Parto vaginal
Aparato genitourinario	Cirugía cesárea
Cirugía prostética	Aborto terapéutico, colocación y, retiro de dispositivos intrauterinos, cateterización uretral en tejidos no infectados
Cistoscopia	Otros
Dilatación uretral	Cateterización cardíaca
	Colocación de marcapasos
	Circuncisión

Cuadro 211-6. Antibióticos recomendados para profilaxis contra endocarditis**Amoxicilina, 2 g, PO, 1 h antes del procedimiento**

Procedimientos dentales, del aparato respiratorio y procedimientos en esófago, según riesgo de acuerdo con entidades cardíacas relacionadas

Ampicilina, 2 g, IM o IV, 1 h antes del procedimiento

Si no es posible utilizar la vía oral

Clindamicina, 600 mg, PO, 1 h antes del procedimiento

En caso de alergia a penicilina; esta dosis puede usarse IV si no es posible la vía oral. Dosis únicas

Ampicilina (2 g, IM o IV) más gentamicina (1.5 mg/kg) 1 h antes del procedimiento, y ampicilina (1 g, IV o IM) o amoxicilina (1 g, PO) 6 h después del procedimiento

Recomendado para pacientes en riesgo alto de desarrollar endocarditis, los cuales serán sometidos a procedimientos diagnósticos y terapéuticos gastrointestinales o genitourinarios

Vancomicina (1 g, IV, en 1 a 2 h) más gentamicina (1.5 mg/kg); terminar la infusión 1 h antes del procedimiento

En caso de alergia a penicilina

Amoxicilina (2 g, PO, 1 h antes del procedimiento) o ampicilina (2 g, IV, 1 h antes del procedimiento)

Para sujetos en riesgo intermedio y que sean sometidos a procedimientos diagnósticos y terapéuticos gastrointestinales o genitourinarios

Vancomicina, 1 g, IV, en 1 a 2 h; terminar la infusión 1 h antes del procedimiento

Alternativa en caso de alergia a penicilina. En este riesgo son dosis únicas

LECTURAS RECOMENDADAS

- Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997;277:1794-801.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK, Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med 1994;96:200-9.
- Durack DT. Antibiotics for prevention of endocarditis during dentistry: Time to scale back? Ann Intern Med 1998;129:829-31.
- Durack DT. Prevention of infective endocarditis. N Engl J Med 1995;332:38:44.
- Sekeres MA, Abrutyn E, Berlin JA. An assessment of the usefulness of the Duke criteria for diagnosing active infective endocarditis. Clin Infect Dis 1997;24:1185-90.
- Steckelberg JM, Melton J, Ilstrup DM, Rouse MS, Wilson WR. Influence of referral bias on apparent clinical spectrum of infective endocarditis. Am J Med 1990;88:582-88.
- Tunkel AR, Kaye D. Endocarditis with negative blood cultures. N Engl J Med 1992;326:215-22.
- Van Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpaker CS. Infective endocarditis: An analysis based on strict case definitions. Ann Intern Med 1981;94:505-18.
- Watanakunakorn CB. Infective endocarditis at a large community teaching hospital 1980-1990. Medicine (Baltimore) 1993;72:90-95.

212 ■ Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

*Luis Casanova Candiel
Eddie A. León Juárez
José Luis Fuentes-Alien*

DEFINICIÓN

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es la etapa final de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el cual se caracteriza por infecciones oportunistas y neoplasias secundarias a inmunodeficiencias de tipo celular.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El panorama mundial de la epidemia del SIDA ha cambiado sobremedida desde su inicio, en el decenio de 1980, a como se presenta en la actualidad. De ser una enfermedad que afectó a grupos de homosexuales en países desarrollados, su tendencia actual es afectar más a la población heterosexual en países subdesarrollados y a las minorías en países desarrollados, principalmente mujeres. El factor de riesgo más importante son las relaciones sexuales sin protección. La disminución de la incidencia en los países desarrollados se debe a la educación para la salud, al uso de preservativos y al control en la administración de sangre y sus derivados.

Situación mundial

Se estima que cerca de 16 000 personas se infectan con el VIH cada día alrededor del mundo, lo que representa el doble de estimaciones previas; esta cifra es más alarmante debido a que 90% de los casos se presentan en países subdesarrollados

Se estima que aproximadamente 16 000 personas se infectan con el VIH cada día alrededor del mundo, lo que representa el doble de estimaciones previas; esta cifra es más alarmante debido a que 90% de los casos se presentan en países subdesarrollados. De esta cifra, 90% corresponde a adultos: 40% son mujeres, casi 1 600 son menores de 15 años y 50% tiene entre 15 y 24 años de edad, etapa económicamente activa. Las estimaciones de la OMS proyectadas al final de 1998 se muestran en las figuras 212-1, 212-2 y 212-3. Además, ha costado la vida a casi 14 millones de adultos y niños, 2.5 millones

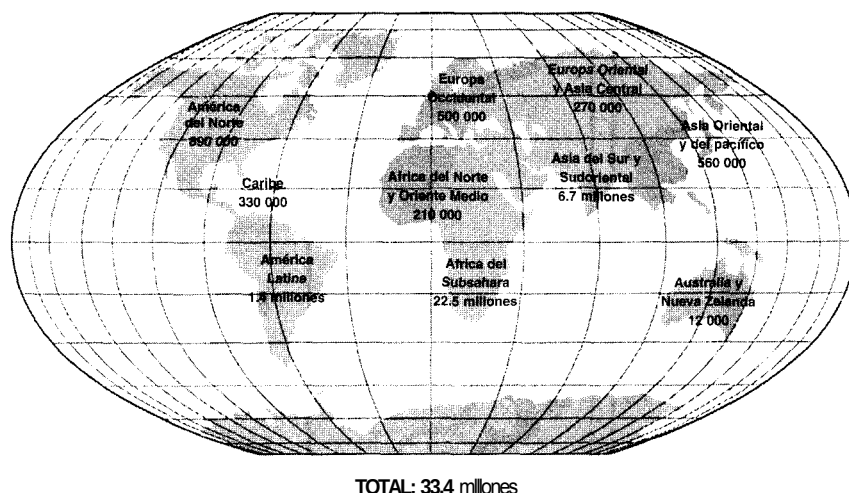


Fig. 212-1. Número estimado de adultos y niños que viven con VIH/SIDA (finales de 1998).

de ellos durante 1998, cifra superior a todos los años anteriores, generando una gran cantidad de huérfanos.

En México

Por categoría de transmisión durante 1998, se estima que 31 % correspondió a heterosexuales, 23% a homosexuales y casi 14% a bisexuales; en 28% no se comprobó la categoría de transmisión y hay porcentajes ínfimos de casos por transfusión (1 a 2%), uso de drogas inyectables, hemofilia y otras causas.

Durante 1998, en México, los casos nuevos de transmisión correspondieron en 31% a heterosexuales, 23% a homosexuales, 14% a bisexuales y en 28% no se comprobó la categoría de transmisión

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La infección por VIH es causada por un retrovirus RNA de la familia de los lentivirus que en un inicio se relacionó con los HTLV (*human T-cell lymphotropic virus*; virus linfotrópico de las células T humanas), pero que se diferenció de los mismos por su velocidad de replicación, por los altos títulos producidos en cultivos de linfocitos T, por

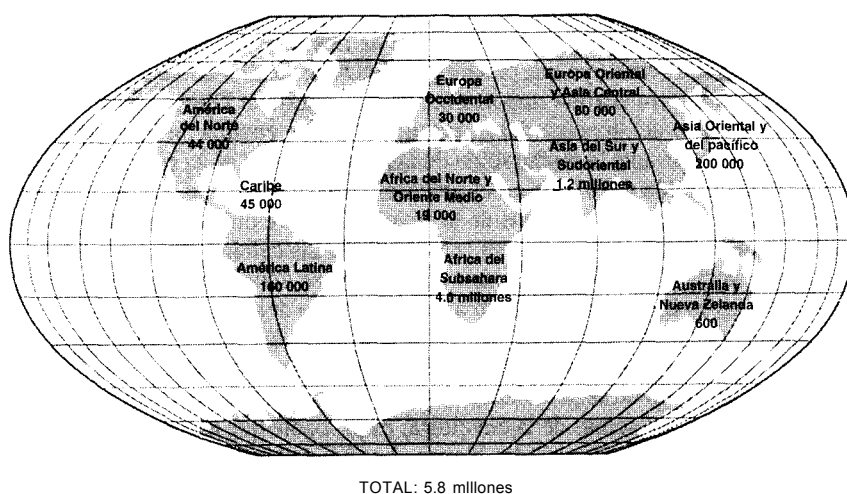


Fig. 212-2. Número estimado de casos nuevos de infección por el VIH en adultos y niños en 1998.

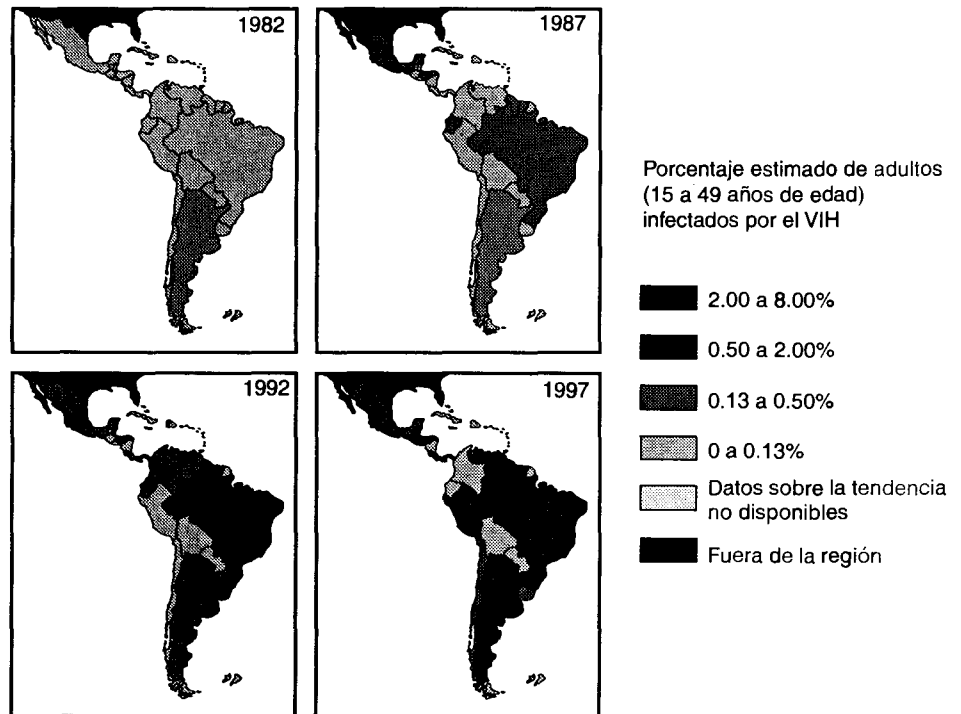


Fig. 212-3. Propagación del VIH en el tiempo en América Latina y el Caribe (1982-1997).

los diferentes efectos citopáticos, por su incapacidad para transformar células y por sus características moleculares y antigénicas únicas. Debido a estas diferencias, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus recomendó cambiar el nombre original de HTLV-III por el de **VIH**. Después que se identificó este agente, que se llamó VIH-1, se aisló un segundo virus con 40 a 50% de homología con el VIH-1 y con 75% de homología con el genoma del SIV (*simian immunodeficiency virus*; virus de la inmunodeficiencia del simio), al que se nombró VIH-2, el cual produce un cuadro clínico similar, pero de evolución más prolongada, que se transmite por vía vertical y con aparición casi exclusivamente en África.

Además de los genes prototípicos de los retrovirus (**gag**, **pol** y **env**), el VIH tiene seis genes que codifican importantes proteínas regulatorias/accesorias (Tat, Rev, Vif, Vpr, Vpu y Nef). El gen **gag** codifica para proteínas del core (núcleo) y de la nucleocápside. El gen **pol** codifica para las enzimas reproductivas; entre éstas se encuentra la transcriptasa inversa (una polimerasa de DNA), que es la característica más importante de los retrovirus, ya que produce un DNA de cadena doble a partir del RNA viral; la integrasa es otra enzima importante, ya que inserta el DNA producido a partir del RNA viral dentro del genoma del huésped; la tercera enzima de importancia es la proteasa, que actúa durante la maduración de la partícula viral en la superficie celular o durante la conformación del virión en el procesamiento de las proteínas gag y gag-pol. El gen **env** codifica para las proteínas de la envoltura, entre ellas las gp120 que constituyen el sitio de unión del virus con los receptores de las células blanco.

Los genes accesorios y sus funciones principales se anotan en la figura 212-4. La lista de funciones es incompleta, debido a que aún no se descubren muchas de éstas.

El virus es capaz de manipular en forma muy fina los mecanismos de la célula huésped con el fin de garantizar la máxima eficiencia de replicación; varias moléculas de adherencia, así como otras proteínas derivadas del huésped, son integradas al virión a lo largo de las glucoproteínas de la envoltura; es probable que estas moléculas le sean útiles al VIH en la adherencia a células blanco. Los mecanismos de unión mejor descritos son los de la glucoproteína gp120 con receptores específicos, como el CD4+ y los receptores de la familia de las quimlocinas. La glucoproteína CD4 se expresa en la superficie de los linfocitos T, en los monocitos, en las células dendríticas y en las

Los cofactores en la patogenia de la infección por **VIH** consisten en citomegalovirus; virus del herpes humano tipos 6, 7 y 8; virus del herpes simple tipos 1 y 2; HTLV I y II; virus de la hepatitis; inmunizaciones (virus de la influenza)

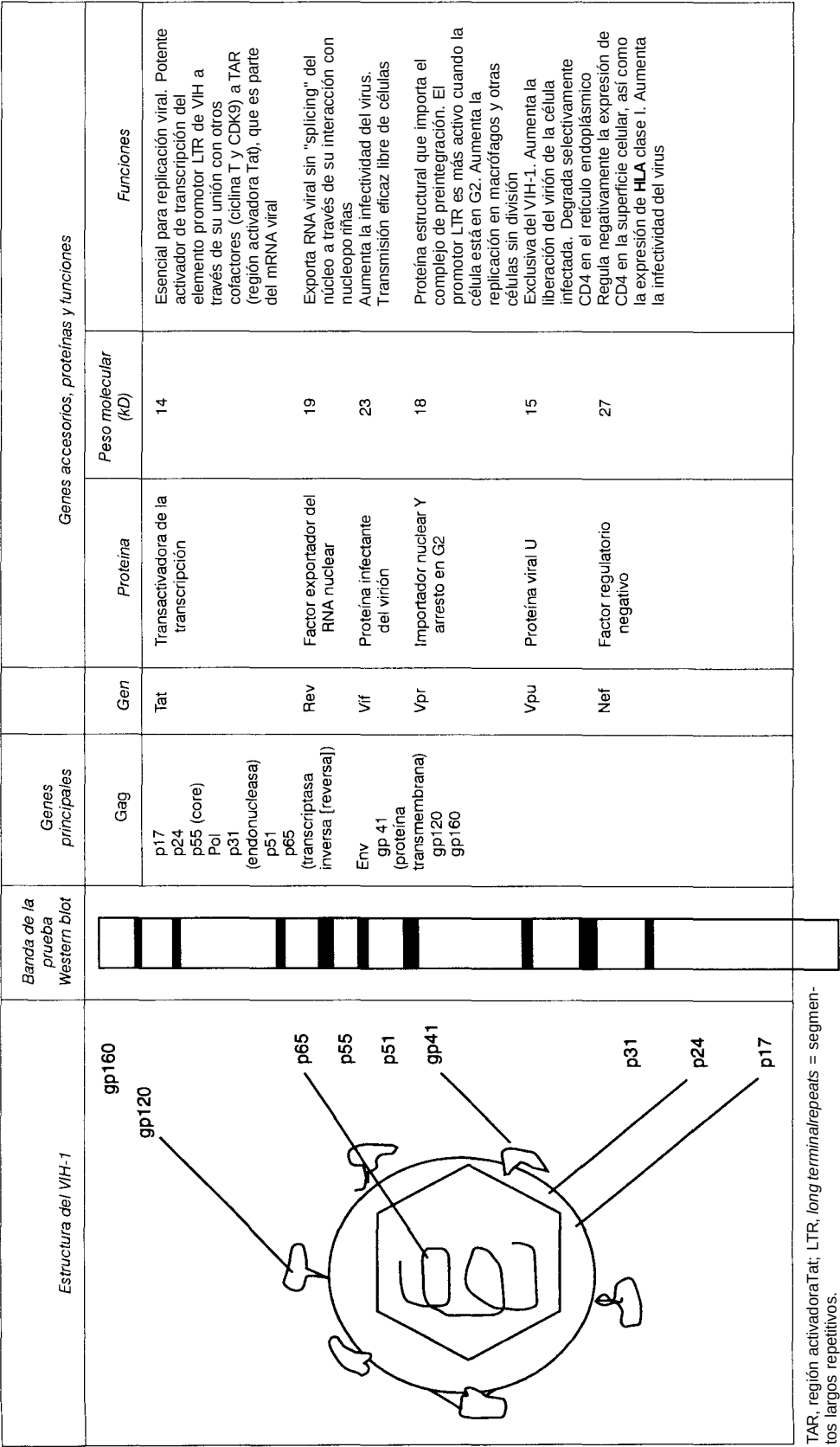


Fig. 212-4. Proteínas codificadas por los genes del VIH-1 y relación con Western-blot.

células de la microglia. Una función fundamental de la unión a CD4 es la inducción de cambios de conformación en la gp120, lo que contribuye a la formación o exposición del sitio de unión a los receptores de quimlocinas, que son los principales cofactores requeridos para que las cepas de VIH-1 trópicas a macrófagos entren a células CD4+.

Se han diferenciado dos tipos de VIH sobre la base del tropismo selectivo que tiene por linfocitos y macrófagos: uno llamado VIH trópico para macrófagos, que no induce la formación de sincitios *in vitro* y que predomina en las poblaciones virales de personas infectadas por periodos largos, y otro llamado trópico para linfocitos T, que predomina en etapas tardías de la enfermedad y es inductor de sincitios *in vitro*. Se desconoce la razón de este lento cambio de variedad, toda vez que el fenotipo inductor de sincitios parece conferir ventajas a la replicación viral, dada su estrecha asociación con progresión rápida de la enfermedad, con niveles menores de CD4+ y con cargas virales elevadas.

Los virus que no inducen sincitios, o trópicos para macrófagos, utilizan principalmente el receptor 5 de las P-quimlocinas (llamado CCR5) como correceptor, en conjunto con CD4, en tanto que los virus inductores de sincitios, o trópicos para linfocitos T, usan el receptor 4 de las p-quimlocinas (llamado CXCR4 o fusina). Las células CD4+ en reposo tienen baja expresión de CCR5, por lo que los virus no inductores de sincitios tienen poca posibilidad de infectarlas, no así los inductores de sincitios, que infectan a las células CD4+ en todas sus variedades.

Las bases para este tropismo recaen en la habilidad de la gp120 para interactuar directamente con estos receptores; la actual nomenclatura para tropismo a receptores es R5 para virus trópicos al receptor CCR5 y X4 para virus trópicos al receptor CXCR4; aquellos virus que tienen tropismo dual para estos receptores son llamados R5X4.

Al parecer, el receptor CD4 es más correceptor que los mal llamados correceptores, pero debido a que fue la primera interacción descubierta entre gp120 y receptores celulares es común llamar correceptores a los receptores de quimlocinas.

Recientemente se descubrió otro correceptor que permite la entrada del VIH; fue reconocido por tres grupos independientes, por lo que tiene tres nombres: STRL33, Bonzo y TYMSTR. Algo novedoso en este correceptor es que lo utilizan los tres virus (VIH-1, VIH-2 y SIV) que causan inmunodeficiencia en el huésped que infectan, y se expresa principalmente por los linfocitos de memoria CD45 RO+.

El estudio de todos estos receptores constituye una revolución en el estudio de la patogénesis de la infección por VIH. En el afán humano de encontrar los posibles determinantes genéticos del huésped se han estudiado una infinidad de genes para relacionarlos con la adquisición, la progresión de la enfermedad, o con ambos hechos; la mayor parte con asociaciones espurias, pero algunas con resultados importantes. Varios grupos independientes han determinado que existe polimorfismo en el gen que codifica para el CCR5, y que una mutación, que incluye una delección de 32 pares de bases (A-32-CCR5) y provoca pérdida de la actividad del correceptor al VIH-1, se relaciona en forma significativa con progresión lenta de la enfermedad. La frecuencia de este alelo mutante es de aproximadamente 1% en el estado homocigoto y de 10 a 20% en el estado heterocigoto entre caucásicos en Norteamérica y Europa, en tanto que es bajo o está ausente en sujetos de ascendencia asiática, africana o latinoamericana. Otra mutación puntual fue estudiada en el gen CCR2b (llamada CCR2-641) también en asociación a lenta progresión, que comparada con A32-CCR5, no muestra tanta variación entre diferentes grupos étnicos. A pesar de la importancia lograda, ya se han informado casos de sujetos que poseen genes "protectores" y desarrollan enfermedad rápidamente progresiva.

Se ha descrito otra variación en el gen que codifica para CCR5, llamada polimorfismo 59029-G en el promotor de CCR5. Este polimorfismo implica un cambio A/G en el par de base 59029; en una cohorte de sujetos seropositivos sin el polimorfismo A32-CCR5 o CCR2-641, los individuos 59029-G/G progresaron más lentamente a SIDA, con promedio de 3.8 años más lento con respecto de portadores de 59029-A/A, por lo que la presencia de la misma es protectora con respecto de la otra y aproximadamente dos veces más protectora cuando se comparó con D32-CCR5 o CCR2-641. La ventaja señalada por los autores es que este polimorfismo del gen es relativamente común entre todas las razas incluidas (43 a 68%). En México se ha detectado A32-CCR5 en 40% de 10 progresores lentos, contra 0% de 53 progresores normales y 20% en sujetos seronegativos.

Recientemente se descubrió otro correceptor que permite la entrada del VIH; algo novedoso de este correceptor es que lo utilizan los tres virus y se expresa principalmente por los linfocitos de memoria CD45 RO+.

Otra revolución es el desarrollo de técnicas rápidas y sensibles para cuantificar las partículas virales (carga viral), lo cual ha facilitado tanto el estudio de la patogénesis de la enfermedad como la evaluación de la respuesta al tratamiento de pacientes infectados. Debido a que la tasa de depuración del virus libre en sangre es independiente del estadio de la enfermedad u otros factores, el nivel de RNA viral en plasma es un buen reflejo de la tasa de producción viral; se sabe que la vida media del virus libre es corta, del orden de minutos a horas, por lo que los niveles detectados muestran la producción reciente del virus.

El análisis de la dinámica viral mediante estas mediciones de carga viral ha dado luz sobre los posibles mecanismos de destrucción de linfocitos CD4⁺, razones para que el virus desarrolle resistencias a los diferentes tratamientos disponibles, los posibles reservorios del virus y la todavía no clara posibilidad de que el tratamiento prolongado lleve a la erradicación viral. Algunos hechos son claros: la replicación viral es constante en todo el curso clínico de la enfermedad, incluida la larga etapa asintomática entre la primoinfección y el desarrollo de SIDA. Varios estudios longitudinales han demostrado que el riesgo de progresión de la enfermedad guarda relación directa con la cantidad de partículas virales detectadas en la primoinfección. Asimismo, estudios de cohorte han señalado que el nivel de carga viral predice la progresión a SIDA y a una menor supervivencia.

Se ha sugerido que la fuente más probable de los virus detectados por los diferentes ensayos para cuantificar carga viral provienen de linfoblastos CD4⁺ recientemente infectados en los órganos linfoides periféricos (bazo, ganglios linfáticos y tejido linfoide asociado a mucosas), células activadas muy permisibles de la replicación viral; sin embargo, con vida media corta (unas 24 horas) debido a efectos citopáticos virales o a mecanismos citolíticos del huésped; algunas de estas células sobreviven y entran a un estado de reposo, portando una copia del genoma viral integrada al DNA.

En condiciones normales, las células CD4⁺ no infectadas provienen del timo y circulan hasta que encuentran un antígeno, lo que provoca su transformación blástica y proliferación; algunas de estas células sobreviven y entran a un estado de reposo G₀, persistiendo como células de memoria capaces de responder de nuevo al confrontarse con el mismo antígeno. Las células de memoria pueden distinguirse de las CD4⁺ no estimuladas por una diferente expresión de moléculas de adherencia, entre las cuales está el CD45 RO⁺. Debido a que en las células de memoria los niveles de proteínas activadoras de la replicación (tat y rev, por ejemplo) son bajos, el provirus integrado queda latente hasta que la célula de memoria es reactivada por el mismo antígeno. La dinámica de infección es diferente en la línea monocito-macrófagos, que en general portan pocos virus cuando son circulantes, lo que hace suponer que se infectan cuando ya migraron a los tejidos; en las infecciones *in vitro*, los macrófagos pueden tolerar el efecto citopático viral, por lo que se supone que son un reservorio importante del virus *in vivo*.

Al parecer, los órganos linfoides periféricos son los sitios de mayor replicación viral. Con los estudios de carga viral ha sido posible medir el grado de disminución de partículas virales secundario al uso de inhibidores de proteasas e inhibidores de la transcriptasa inversa viral en los tratamientos denominados HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy), que en lo sucesivo se denominará terapéutica antirretroviral altamente activa (TAAA). Además de cambiar la terapéutica contra la infección por VIH, estos estudios dieron información importante acerca de la patogénesis, y describieron una caída abrupta de los niveles plasmáticos del virus, unas 100 veces menores a las dos semanas de tratamiento, lo que reforzó la inferencia de que la infección por VIH es un proceso sumamente dinámico, con episodios continuos de replicación viral en células susceptibles y, como se anotó antes, que las partículas virales detectadas eran producidas por células recientemente infectadas, ya que ni el virus ni las células que los producen tienen vida media larga. Un punto importante a considerar es que esta terapéutica no tiene efecto sobre las células ya infectadas y que sólo previene la infección de nuevas células. Todavía no está claro si los diferentes tratamientos son capaces de prevenir o limitar la replicación en los llamados santuarios, como las células de memoria y los macrófagos tisulares.

Se han propuesto varias hipótesis para explicar por qué la infección por VIH es incontrolable. Una posibilidad es que su blanco principal, los linfocitos CD4⁺, son

Ha constituido una revolución el desarrollo de técnicas rápidas y sensibles para cuantificar las partículas virales (carga viral), lo cual ha facilitado tanto el estudio de la patogénesis de la enfermedad como la evaluación de la respuesta al tratamiento de pacientes infectados

En condiciones normales, las células CD4⁺ no infectadas provienen del timo y circulan hasta que encuentran un antígeno, lo que provoca su transformación blástica y proliferación

Se han propuesto varias hipótesis para explicar por qué la infección por VIH es incontrolable; una posibilidad es que su blanco principal, los linfocitos CD4⁺, son precisamente las células encargadas de su eliminación; hay una respuesta Th normal al inicio, pero ésta termina debido a la infección de las células T respondedoras, lo que causa tolerancia del VIH a la célula Th por delección clonal

precisamente las células encargadas de su eliminación; hay una respuesta Th normal al inicio, pero ésta termina debido a la infección de las células T respondedoras, lo que causa tolerancia del VIH a la célula Th por delección clonal. Se considera que la alteración de la respuesta Th modifica otras funciones inmunitarias importantes, como la producción de anticuerpos, que es dependiente de Th.

No obstante esta respuesta Th alterada, los pacientes con infección VIH tienen una potente respuesta de linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8⁺ al virus; esta respuesta limita temporalmente la infección y los linfocitos son capaces de inhibir la replicación del VIH en cultivos celulares, ya sea mediante citólisis o a través de quimioquinas y otras citocinas. Existe una relación *in vivo* entre la carga viral y el nivel de LTC efectores circulantes. Es posible que esta respuesta genere presión selectiva en el VIH, lo cual lo obliga a desarrollar estrategias evasivas mediante la variación de epitopos, que los capacitan para el escape de los LTC a través de las mutaciones generadas en la replicación viral. Además de este mecanismo mutacional, existen hipótesis sobre la existencia de escape no mutacional al LTC, con mecanismos como el secuestro, que implica el que los antígenos de VIH no sean accesibles a estas células, como en las células gliales cerebrales y en las células que tienen integrado el VIH pero no lo expresan. Otros mecanismos posibles son la regulación negativa en la expresión de HLA-I, donde se ha implicado al gen *nef*; desgaste de LTC, por dosis altamente infectantes y de rápido crecimiento; expresión de Fas, que hace a estos LTC susceptibles de apoptosis al unirse al ligando de Fas; apoptosis espontánea de CD4⁺ y CD8⁺, que ha sido comprobada sin conocerse el mecanismo específico.

Debe mencionarse que a numerosos virus se les considera "cofactores", pues parecen facilitar la infección por VIH o lo "transactivan" acelerando su expresión viral y clínica.

HISTORIA NATURAL

No se conocen las características propias del ambiente, del agente o del huésped que dieron origen a la epidemia del SIDA; sólo es claro el antecedente de relaciones sexuales de riesgo y transfusiones.

En promedio, la duración de la historia natural de la enfermedad sin tratamiento específico, medida desde la seroconversión hasta la muerte del paciente, es de unos 10 años. Los promedios de tiempo que abarcan desde la seroconversión al desarrollo de SIDA son de siete años para infección por transfusión, 10 años para hemofílicos, 10 años para usuarios de drogas inyectables y de ocho a 12 años para homosexuales. Los pacientes que tienen infección primaria sintomática progresan más rápido que aquellos con infección primaria asintomática, y como se anotó en la patogénesis, hay una relación directamente proporcional entre el nivel de carga viral en la primoinfección y la posibilidad de desarrollar enfermedad rápidamente progresiva, así como inversamente proporcional con el nivel de CD4⁺ durante la primoinfección.

En los primeros días después de la infección aguda hay niveles altos de replicación, que en general pueden detectarse al medir el antígeno p24 o mediante la amplificación viral por medio de la reacción en cadena de la polimerasa. Igual que para otras infecciones virales, el valor de CD8⁺ se incrementa, y tal vez secundario a esto, la viremia se reduce de manera sustancial durante el primer mes. También se considera que esta activación de la respuesta celular puede ser de eficacia antiviral, ya que es posible detectar respuesta específica de los linfocitos CD8⁺ contra el VIH, aun antes de que se desarrolle respuesta de anticuerpos (seroconversión), incluidos los anticuerpos neutralizantes. En el siguiente periodo, que puede ser de meses a años, la cifra de CD8⁺ permanece ligeramente elevada; la replicación viral persiste, sobre todo en los ganglios linfáticos y en las células mononucleares periféricas; los niveles sanguíneos del virus son bajos y su replicación, en general, está eficientemente suprimida. Tres a cuatro meses después de la infección primaria la cifra de linfocitos CD4⁺ alcanza niveles casi normales, punto a partir del cual disminuye progresivamente de 25 a 50/mm³/año en promedio, aunque con variaciones importantes. Cuando la cifra de CD4⁺ es menor de 300/mm³ se inicia la sintomatología del paciente, al mismo tiempo que aumentan los niveles de VIH en sangre, si se comparan con los obtenidos durante el

Los pacientes que tienen infección primaria sintomática progresan más rápido que aquellos con infección primaria asintomática

periodo asintomático. En algunos pacientes, la cifra de CD4+ se reduce en forma súbita, asociada a una elevada replicación viral. En síntesis, después de un periodo prolongado de replicación viral controlada viene un incremento gradual en la tasa de replicación, lo que lleva a enfermedad progresiva. Conforme se pierde el control inmunitario de la infección, las variantes más virulentas del VIH se replican a niveles más elevados, con mayor destrucción de células CD4+.

INFECCIÓN AGUDA POR EL VIH

Las manifestaciones clínicas iniciales de la infección por VIH son similares a las del síndrome de mononucleosis. Un individuo recientemente infectado desarrolla en el lapso de tres a seis semanas una enfermedad caracterizada por cefalea, dolor retroorbitario, mialgias, ardor de garganta, fiebre de grado variable, linfadenopatía, así como un exantema maculoeritematoso que inicialmente abarca el rostro y después las extremidades. Estas manifestaciones se informan en 50 a 70% de los pacientes. Es común que acudan a consulta médica, pero pocas veces se establece el diagnóstico de esta infección aguda, que sólo se infiere por la anamnesis.

En algunos casos puede presentarse candidiasis oral y ulceraciones en el esófago o en el ano, lo mismo que alteraciones del sistema nervioso, como meningitis aséptica, encefalitis, mielitis, neuropatía periférica o síndrome de Guillain-Barré. La duración de los síntomas es de una a tres semanas, aunque la adenopatía y los síntomas generales (astenia, adinamia) pueden persistir durante meses. Los hallazgos de laboratorio más comunes durante la primera semana de la infección son linfopenia y trombocitopenia; en la segunda semana el número de linfocitos aumenta, se invierte la relación CD4+/CD8+ y se observan linfocitos atípicos (< 50% del total de leucocitos). El cuadro dará paso al estado de latencia o etapa de portador asintomático.

Las manifestaciones clínicas iniciales de la infección por VIH son similares a las del síndrome mononucleósico

En algunos casos puede presentarse candidiasis oral y ulceraciones en el esófago o en el ano, y también alteraciones del sistema nervioso, como meningitis aséptica, encefalitis, mielitis, neuropatía periférica o síndrome de Guillain-Barré

SEROCONVERSION

La seroconversión puede ocurrir a pocos días de la infección, pero en general los anticuerpos aparecen después de cuatro a 12 semanas; en algunos pacientes esto puede tomar meses. La respuesta inicial es de IgM y dentro de las dos semanas siguientes los niveles de IgG pueden demostrarse mediante la prueba ELISA. Los anticuerpos detectados, tanto IgG como IgM, están dirigidos contra el "core" (p24) y contra las proteínas de la envoltura (gp41 y gp120).

La seroconversión puede ocurrir a pocos días de la infección, pero en general los anticuerpos aparecen después de cuatro a 12 semanas; en algunos pacientes esto puede tomar meses

INFECCIÓN ASINTOMÁTICA

Durante esta etapa el paciente es asintomático y a la exploración física no se encuentran alteraciones, excepto la linfadenopatía generalizada persistente, que se define por la presencia de al menos dos ganglios mayores de 1 cm en dos o más sitios extrainguinales durante más de tres meses; se presenta en 50 a 70% de los individuos infectados y las cadenas ganglionares más afectadas son las cervicales anteriores y posteriores, las submandibulares, las occipitales y las axilares; los crecimientos ganglionares por lo general son indolores y no se requieren estudios invasivos a menos que la linfadenopatía sea asimétrica, de crecimiento rápido o se sospeche alguna infección oportunista o neoplasia. En tal caso, se debe realizar punción para citología, tinciones de Ziehl-Nielsen y de Gram, además de cultivos; si éstos son negativos se requiere realizar biopsia ganglionar.

La histopatología de la linfadenopatía generalizada persistente muestra hiperplasia folicular sin gérmenes específicos. La involución de los ganglios linfáticos, con degeneración de los centros germinales foliculares y pérdida de la hiperplasia folicular, acompañan a la progresión de la infección por VIH a estadios avanzados. Durante la linfadenopatía generalizada persistente existen altas concentraciones de VIH como virus extracelular atrapado en las células dendríticas foliculares de los centros germinales, así como virus intracelular en forma latente. En esta etapa asintomática el tejido linfático es el mayor

La linfadenopatía generalizada persistente se define como la presencia de al menos dos ganglios mayores de 1 cm en dos o más sitios extrainguinales durante más de tres meses

reservorio del virus; por tanto, si se atrapa y controla a los virus libres y a las células CD4+ infectadas, la carga viral en las células mononucleares de sangre periférica es relativamente baja.

PROGRESIÓN A SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Sin tratamiento, menos de 5% de los pacientes desarrollan SIDA en plazo de los dos años siguientes a la infección aguda; 20 a 25% en los seis años siguientes a la infección, y 50% a los 10 años. Después de 11 años de seguimiento, más de 75% de los homosexuales infectados tienen enfermedad avanzada por VIH, SIDA o han muerto.

Los mejores predictores de progresión a SIDA son carga viral elevada y linfocitos CD4+ bajos

Aunque sólo representan parcialmente el grado de inmunodeficiencia de las personas infectadas por VIH, los mejores predictores de progresión a SIDA son una carga viral elevada y linfocitos CD4+ bajos; sin embargo, en pocos sitios es posible realizar alguna determinación, o ambas (cuadro 212-1).

Algunos hallazgos clínicos predicen la progresión de la enfermedad en pacientes seropositivos. La candidiasis oral es un marcador clínico temprano de inmunosupresión y en muchos pacientes anuncia el desarrollo de SIDA; en estudios de cohorte, la candidiasis es también un factor asociado al desarrollo de neumonía por *Pneumocystis carinii* subsecuente, sin importar las cifras de CD4+. La leucoplasia vellosa también predice el desarrollo de SIDA. Tanto la aparición de brotes de herpes zoster diseminado o limitado a un solo dermatoma, como la linfadenopatía generalizada persistente, son indicadores de infección por VIH, pero no permiten predecir progresión a SIDA.

En los cuadros 212-2 y 212-3 se muestra el sistema de clasificación usado en la actualidad, basado en el número de linfocitos y diversas categorías clínicas.

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Hay cuatro factores que han cambiado en forma importante la historia natural de la infección por VIH: la terapéutica antirretroviral; la profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii*; la profilaxis contra *Mycobacterium avium*, y la posibilidad de ser atendido por un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con infección por VIH

En esta etapa, en ausencia de tratamiento rápidamente ocurren progresión clínica y la muerte. Hay cuatro factores que han cambiado en forma importante la historia natural de la infección por VIH: 1) la terapéutica antirretroviral; 2) la profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii*; 3) la profilaxis contra *Mycobacterium avium*, y 4) la posibilidad de ser atendido por un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con infección por VIH. Hay consenso general acerca de que la morbilidad y la mortalidad están declinando en pacientes con infección por VIH. En contra de lo anterior, estudios recientes de cohorte muestran progresión más rápida, medida como la velocidad con la cual disminuyen los linfocitos CD4+ a menos de 500/mm³ o se presentan infecciones oportunistas que definen SIDA en sujetos en quienes se detectó seroconversión y fue posible seguirlos con determinaciones de subpoblación linfocitaria. Los autores han propuesto que los pacientes que se infectan ahora tal vez lo hagan con virus que ya son multirresistentes a los nuevos tratamientos.

Debido a que las terapéuticas antirretrovirales y las profilaxis contra microorganismos específicos están en constante evolución, la historia natural y el espectro clínico de la infección por VIH son cambiantes.

Cuadro 212-1. Relación de carga viral con mortalidad y supervivencia en pacientes con SIDA

Carga viral (copias/ml)	Núm. de pacientes	Riesgo relativo de muerte por SIDA	Riesgo relativo de muerte por SIDA (ajustado a nivel basal de CD4, neopterin y moniliasis o fiebre)		Tiempo promedio de supervivencia	Disminución de CD4
< 500	112	1.0	1.0		> 10 años	-36
500 a 3 000	229	2.4	2.8		> 10 años	-45
3 000 a 10 000	347	4.4	5.0		> 10 años	-55
10 000 a 30 000	357	7.6	9.9		7.5 años	-65
> 30 000	386	13.0	18.5		4.4 años	-77

Cuadro 212-2. Clasificación de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) propuesta por los Centers for Disease Control (CDC)

Núm. de CD4	Categorías clínicas		
	Asintomático, LGP o infección aguda	Sintomático (no A no C)	Enfermedades indicadoras de SIDA
> 500/mm ³ (> 29%)	A1	B1	C1
200 a 499/mm ³ (14 a 28%)	A2	B2	C2
< 200/mm ³ (< 14%)	A3	B3	C3

LGP, Linfadenopatía generalizada persistente.

Manifestaciones clínicas

Enfermedades respiratorias

La neumonía por gérmenes oportunistas es la causa más frecuente de muerte en el SIDA. Es necesario establecer diagnóstico diferencial entre causas bacterianas, micobacterianas, parasitarias, micóticas o virales. Es frecuente que en etapas tardías la neumonía sea producida por más de un agente etiológico. En México, debe buscarse en forma intencionada micobacterias, las cuales pueden presentarse en asociación con *Pneumocystis carinii*, *Histoplasma capsulatum* y citomegalovirus. Los síntomas respiratorios y la cifra total de linfocitos CD4+ permiten deducir la causa; así, una neumonía aguda con fiebre, tos con expectoración purulenta, dolor torácico con dificultad respiratoria leve a moderada, estertores crepitantes y síndrome de condensación, con evolución de una a dos semanas y CD4+ < 200/mm³, es muy probable que se trate de una neumonía bacteriana, cuya etiología es similar a la neumonía adquirida en la comunidad en sujetos inmunocompetentes (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* y rara vez por gramnegativos, como enterobacterias y *Pseudomonas*).

Los hallazgos radiológicos son inespecíficos y similares a los producidos por los diferentes agentes en sujetos inmunocompetentes. El primer paso en la neumonía bacte-

La neumonía por gérmenes oportunistas es la causa más frecuente de muerte en casos de SIDA

Cuadro 212-3. Categorías clínicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Categoría clínica A	Categoría clínica B	Categoría clínica C
Infección asintomática	Endocarditis, meningitis, neumonía o sepsis bacteriana	Candidiasis: esofágica, traqueal y bronquial
Linfadenopatía generalizada	Candidiasis vulvovaginal persistente > 1 mes	Coccidioidomicosis extrapulmonar
Persistente	Candidiasis orofaríngea	Criptococosis extrapulmonar
Infección aguda	Displasia cervical grave	Criptosporidiosis intestinal > 1 mes
	Enfermedad constitucional (fiebre >38.5°C o diarrea > 1 mes)	Retinitis por citomegalovirus, otras menos hígado, bazo, ganglios
	Leucoplasia vellosa oral	Encefalopatía por VIH
	Herpes zoster, dos o más episodios o > 1 dermatoma	Herpes simple con úlcera mucocutánea > 1 mes, bronquitis o neumonía
	Púrpura trombocitopénica idiopática	Isosporiasis crónica > 1 mes
	Listeriosis	Sarcoma de Kaposi
	Nocardiosis	Linfoma no Hodgkin y linfoma primario de SNC
	Enfermedad pélvica inflamatoria	<i>Micobacterium avium</i> o <i>M. kansasii</i> extrapulmonares
	Neuropatía periférica	<i>M. tuberculosis</i> pulmonar o extrapulmonar
		Neumonía por <i>P. carinii</i>
		Leucoencefalopatía multifocal progresiva
		Bacteriemia recurrente por <i>Salmonella</i>
		Toxoplasmosis cerebral
		Síndrome de desgaste
LGP: ganglios >1 cm, >3 meses, en dos o más sitios extrainguinales	Las anteriores requieren anticuerpos positivos a VIH	

LGP, Linfadenopatía generalizada persistente.

Aunque ha disminuido en forma importante, la neumonía por *Pneumocystis carinii* sigue siendo la infección oportunista más frecuente en pacientes con SIDA

En la neumonía por *P. carinii* el tratamiento de elección es TMP/SMZ por vía intravenosa en los casos graves y oral en los leves. Todos los pacientes con $CD4^+ < 200/mm^3$ deben recibir profilaxis contra este microorganismo

En los pacientes con infección por VIH es más frecuente que la tuberculosis pulmonar forme parte de una tuberculosis sistémica, la cual se manifiesta como síndrome febril de evolución prolongada al que se agregan expectoración frecuentemente verdosa, rara vez hemoptoica, y dificultad respiratoria progresiva

riana consiste en realizar tinción de Gram a la expectoración inducida, obtenida mediante nebulizaciones ultrasónicas con solución salina hipertónica (3 a 5 %). Esta tinción es útil porque orienta respecto de la causa y sustenta un tratamiento empírico más racional. Los hemocultivos son positivos en cerca de 25% de los casos, por lo que es importante realizarlos.

Aunque la neumonía por *Pneumocystis carinii* ha disminuido en forma importante, sigue siendo la infección oportunista más frecuente en pacientes con SIDA. Se presenta en sujetos con linfocitos $CD4^+ < 200/mm^3$, con un cuadro clínico de dos a cuatro semanas de evolución, caracterizado por tos seca, seguida por tos productiva de expectoración blanquecina, con insuficiencia respiratoria moderada a grave, hipoxemia menor de 70 mmHg, fiebre y manifestaciones sistémicas generales. A la exploración física se pueden auscultar estertores crepitantes bilaterales, aunque puede haber exploración pulmonar normal y rara vez se integra el síndrome de condensación pulmonar.

Igual que para la neumonía bacteriana, los hallazgos radiográficos son inespecíficos; el patrón radiológico es variable; la mayor parte presenta un patrón intersticial seguido en frecuencia por un patrón reticulonodular, que puede presentar broncograma aéreo; 10% tienen radiografía normal y se ha informado de casos con derrame pleural, neumotorax espontáneo, patrón miliar y fibrosis pulmonar, así como neumonía apical especialmente en sujetos que reciben profilaxis con pentamida en aerosol. Otras pruebas, como gammagrafía pulmonar, tomografía axial computada y pruebas de funcionamiento respiratorio pueden ser anormales en la neumonía por *Pneumocystis carinii*, pero lo mismo que en la radiografía, no son específicas para establecer el diagnóstico. Es frecuente observar elevación sérica de la enzima deshidrogenasa láctica. El diagnóstico de certeza se establece al identificar el microorganismo en muestras provenientes de la luz bronquial, para lo cual el primer paso es obtener una muestra de expectoración inducida, en la cual se usa plata como tinción ideal para buscar *P. carinii*; sin embargo, es oportuno insistir en incluir tinción de BAAR y de Gram.

El tratamiento de elección consiste en trimetoprim con sulfametoxazol (TMP/SMZ) en dosis de 15 a 20 mg/kg/día y 75 a 100 mg/kg/día, respectivamente, por vía intravenosa en casos moderados a graves, y por vía oral en casos leves, por un periodo de 14 a 21 días. La combinación de TMP/SMZ puede curar una neumonía bacteriana, por lo que una adecuada respuesta a este antibiótico no debe considerarse diagnóstica de neumonía por *Pneumocystis carinii*. En sujetos con intolerancia a TMP/SMZ, el tratamiento de segunda elección es pentamida en dosis de 3 a 4 mg/kg/día durante 14 días. El uso de esteroides ha mostrado utilidad en el primer cuadro de neumonía por *Pneumocystis carinii* con hipoxemia ($pO_2 < 70$ mmHg); es importante señalar que si se decide utilizar esteroides, se debe descartar la presencia de micobacterias u hongos en la expectoración. Se puede administrar prednisona, 40 mg dos veces al día durante cinco días, seguida de 40 mg cada día durante cinco días y después 20 mg diarios el tiempo que dure el tratamiento. Todo paciente con cifra de linfocitos $CD4^+ < 200/mm^3$ debe recibir profilaxis contra *P. carinii*. Informes recientes señalan la posibilidad de interrumpir la profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii* si después de utilizar los esquemas TAAA se alcanza una cifra de linfocitos $CD4^+ > 200/mm^3$, toda vez que no se ha demostrado neumonía por *Pneumocystis carinii* en dos series de pacientes en quienes se suspendió la terapéutica profiláctica.

En los pacientes con infección por VIH es más frecuente que la tuberculosis (Tb) pulmonar forme parte de una Tb sistémica, la cual se presenta como síndrome febril de evolución prolongada al que se agregan expectoración frecuentemente verdosa, rara vez hemoptoica, y dificultad respiratoria progresiva. Dado el carácter sistémico, es frecuente encontrar adenomegalias, hepatosplenomegalia y pérdida de peso. Los datos de laboratorio, como anemia, alteración de las pruebas de función hepática y otros, son frecuentes pero inespecíficos. En una serie de pacientes con tuberculosis pulmonar e infección por VIH, la cuenta promedio de linfocitos fue de $326/mm^3$. La cantidad de linfocitos $CD4^+$ determina el patrón clínico; en la medida en que son más elevados, las características de la Tb son similares a las de los sujetos sin infección por VIH, en tanto que quienes tienen valores bajos (< 200 células/ mm^3) presentan infección sistémica. La radiografía de tórax muestra infiltrado micronodular y macronodular basal bilateral, y la afectación puramente apical o la presencia de cavernas es rara.

Es imprescindible realizar una tinción específica para bacilos ácidoalcohol resistentes (BAAR); la más fácil y económica es la tinción de Ziehl-Neelsen, pero puede usarse la tinción con auramina-rodamina. El laboratorio de microbiología tiene la obligación de aislar e identificar la micobacteria, ya que la simple baciloscopia no es diagnóstica, o de enviar la muestra a un centro de referencia donde pueda identificarse el microorganismo aislado. Se ha demostrado que las baciloscopias de algunos pacientes con buena respuesta clínica al tratamiento antituberculoso y cultivo negativo siguen siendo positivas, y es posible que los bacilos demostrados por tinción sean micobacterias tuberculosas no viables o simplemente colonización de otras micobacterias no tuberculosas. Esto también pone de manifiesto la importancia de cultivar *M. tuberculosis*.

En México aún no está claro cuál micobacteria es más frecuente en pacientes con SIDA, y si bien existe información aislada en algunos centros, ésta es parcial y se halla lejos de ser representativa para extrapolar a la población total de pacientes con VIH que presentan sintomatología y baciloscopias, cultivos positivos, o ambos aspectos. El tratamiento es diferente si se trata de micobacterias sensibles a fármacos convencionales o de micobacterias resistentes a fármacos, que es el problema clínico más importante en la actualidad; en los casos de tuberculosis en pacientes con VIH no difiere de la administrada a sujetos inmunocompetentes, la cual debe durar seis meses a un año, siempre y cuando haya supervisión (observación) directa (recaída de 9% para seis meses contra 2% para 12 meses). Sin embargo, se recomienda continuar el tratamiento al menos nueve meses a pesar de respuesta clínica y bacteriológica temprana, el cual es a base de hidrazida del ácido nicotínico (HAIN) en dosis de 5 mg/kg/día (máximo, 300 mg); rifampicina (RIF), 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg); pirazinamida (PZ), 15 a 25 mg/kg/día (de ordinario 2 g), y etambutol (EMB), 15 mg/kg/día (por lo regular 1 200 mg) o estreptomina (SPM), 1 g/día por vía intramuscular.

Se administran los cuatro fármacos durante dos meses y se continúa sólo con HAIN-RIF por cuatro a siete meses más. Se recomienda añadir piridoxina al tratamiento, 25 mg/día, debido a la frecuencia de neuropatía periférica por hidrazida del ácido nicotínico.

En caso de que los pacientes estén recibiendo tratamiento con inhibidores de proteasas o con análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa (transcriptasa reversa), estará contraindicado el uso de rifampicina, ya que es un potente inductor de las enzimas del citocromo CPY450, lo que disminuye los niveles séricos de inhibidores de proteasas, y teóricamente afectan su actividad antirretroviral. La rifabutina tiene menor actividad inductora y la rifapentina posee actividad intermedia. Si se administra ritonavir (inhibidor de CYP450) junto con rifabutina, los niveles de ésta aumentan de manera notable, por lo que los riesgos de toxicidad se incrementan, aunque los otros cuatro inhibidores de proteasas inhiben en menor medida al CYP450 (la misma potencia para amprenavir, indinavir y nelfinavir, y mucho menos para saquinavir).

Cuando se sospeche *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente, deben realizarse pruebas de sensibilidad *in vitro*; lo ideal es incluir antifúngicos de segunda línea, los cuales serán utilizados de acuerdo con esa sensibilidad. Los disponibles en México son ciprofloxacina, ofloxacina, lomefloxacina y amikacina; son difíciles de encontrar capreomicina, etionamida, cicloserina, clofazimina. Cuando se demuestre resistencia únicamente a HAIN se utilizará rifampicina o rifabutina, asociada a pirazinamida y etambutol en dosis intermitentes dos veces por semana después de haber dado tratamiento continuo durante 14 días por seis a nueve meses o cuatro meses después que el cultivo se vuelva negativo. Cuando sólo haya resistencia a rifampicina la terapéutica durará sólo nueve meses, en los que se administrarán HAIN, estreptomina, pirazinamida y etambutol durante dos meses, seguidos por HAIN, estreptomina y pirazinamida durante siete meses. Si se demuestra resistencia a HAIN y rifampicina (llamada multirresistencia), los tratamientos deben durar 24 meses después que el cultivo se vuelva negativo, y consisten en el uso de un aminoglicósido (estreptomina, amikacina o kanamicina) o capreomicina más una fluoroquinolona. Es imprescindible investigar recaída mediante el seguimiento de estos pacientes cada cuatro meses durante dos años.

Una de las principales causas de fallas del tratamiento antituberculoso es la falta de apego por parte de los pacientes, de ahí la importancia de adoptar el tratamiento supervisado de uso actual en países desarrollados.

La terapéutica antifúngica en el paciente con SIDA no difiere de la del enfermo inmunocompetente

En el tratamiento antituberculoso se administran cuatro fármacos durante dos meses y se continúa sólo con HAIN-RIF por cuatro a siete meses más

La rifampicina está contraindicada en los pacientes que reciben antivirales inhibidores de proteasas o análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa (reversa)

Cuando se sospeche *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente deben realizarse pruebas de sensibilidad *in vitro*, idealmente con la inclusión de antifúngicos de segunda línea

Una de las principales causas de fallas del tratamiento antituberculoso es la falta de apego por parte de los pacientes, de ahí la importancia de adoptar el tratamiento supervisado

El complejo *M. avium* se presenta en pacientes con enfermedad avanzada, generalmente con cifras de linfocitos CD4 + < 100/mm³

Las indicaciones para iniciar tratamiento preventivo contra tuberculosis en países desarrollados son: a) una respuesta al PPD > 5 mm en sujetos que no hayan recibido tratamiento contra Tb; b) pacientes que hayan tenido contacto con sujetos con tuberculosis activa, sin importar la respuesta al PPD, edad o historia de tratamiento previo para Tb; c) pacientes con historia de Tb que curó sin tratamiento o con tratamiento inadecuado. Se recomienda aplicar HAIN (300 mg/día) más piridoxina (50 mg/día) durante 12 meses, o HAIN (900 mg) más piridoxina (50 mg) dos veces por semana. La alternativa es rifampicina (600 mg/día) durante 12 meses. Estos tratamientos preventivos han logrado disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad activa a dos años de 24-30% a 4-5 %. Es difícil adoptar sin crítica estas políticas en los sistemas de salud de México sin evaluar los posibles riesgos de desarrollar multiresistencias por tratamientos inadecuados. Una mejor conducta es iniciar tratamientos completos al demostrar de manera fehaciente la presencia de Tb y evitar al máximo la profilaxis, que en teoría puede generar resistencia al confrontar a *M. tuberculosis* a un solo fármaco.

El complejo *M. avium* se presenta en pacientes con enfermedad avanzada, por lo general con cifras de linfocitos CD4+ < 100/mm³. Las características clínicas que presentan son fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna, adenomegalias, dolor abdominal y diarrea. Debe sospecharse participación hepática en pacientes con fiebre inexplicable y un valor elevado de fosfatasa alcalina. La radiografía de tórax es anormal en 25 % de los casos, con un patrón intersticial en lóbulos inferiores que sugiere diseminación miliar; también puede presentar crecimiento ganglionar mediastínico e hilar. El diagnóstico debe sospecharse ante la presencia de bacilos largos y delgados en tinciones ácidoalcohol resistentes de muestras de médula ósea, ganglios linfáticos, biopsia hepática o heces. El hallazgo debe confirmarse por hemocultivo o por cultivo de tejido. La presencia de dos cultivos positivos en expectoración sugiere infección pulmonar, con positividad aproximada a las dos semanas. El tratamiento consiste en claritromicina (500 mg dos veces al día), más etambutol (15 mg/kg/día), más rifabutin (300 mg/día). Cuando se demuestra micobacteriemia persistente se agrega ciprofloxacina (500 mg dos veces al día), más amikacina (10 a 15 mg/kg/día). Según se señaló al inicio de historia natural de la enfermedad, la profilaxis contra *M. avium* se considera una de las acciones terapéuticas que ha cambiado el curso de la enfermedad. Está indicada cuando el paciente tiene linfocitos CD4+ < 50/mm³ y puede usarse claritromicina (500 mg dos veces al día) o azitromicina (1 200 mg por semana) o rifabutin (300 mg/día). Es posible que al mejorar el estado inmunológico con la TAAA, este tratamiento profiláctico pueda discontinuarse; sin embargo, aún no existen estudios concluyentes a este respecto.

Los hongos son causa menos frecuente de infección pulmonar. Se presentan en estadios avanzados de la infección por VIH, en sujetos con <200 células/mm³, los síntomas respiratorios son moderados a graves y por lo general se acompañan de síntomas que indican infección sistémica, como fiebre, ataque al estado general y pérdida de peso

Los hongos son causa menos frecuente de infección pulmonar. Se presentan en estadios avanzados de la infección por VIH, en sujetos con < 200 células/mm³, los síntomas respiratorios son moderados a graves y por lo general están acompañados de síntomas que indican infección sistémica, como fiebre, ataque al estado general y pérdida de peso. Las causas se deben sospechar al identificar microorganismos específicos en secreciones provenientes de la luz bronquial, con la dificultad de que algunos hongos, como *Aspergillus* y *Candida*, pueden aislarse sin ser necesariamente los causales de la neumonía en estudio; a pesar de la alta frecuencia con la que se aíslan, son los menos comunes en casos de neumonía micótica. Los implicados más a menudo son *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*; ambos pueden formar parte de una infección diseminada y rara vez son de localización exclusivamente pulmonar.

En la criptococosis pulmonar existe la posibilidad de diseminación a sistema nervioso central en 20% de los casos. En la histoplasmosis predominan los síntomas extrapulmonares, como ataque al estado general, fiebre, adenomegalias, sudación profusa vespertina-nocturna, pérdida de peso, diarrea y delirio; existe fungemia además de infiltración en bazo, hígado, médula ósea, intestino y sistema nervioso central. Se pueden presentar lesiones papulares en piel o úlceras mucocutáneas que asemejan molusco contagioso u otras lesiones virales. En casi 10% de los pacientes, la histoplasmosis se presenta como síndrome de sepsis, con fiebre, hipotensión, coagulopatía y falla orgánica múltiple, asociados a elevación importante de la enzima deshidrogenasa láctica sérica. La radiografía de tórax muestra un patrón intersticial difuso, con crecimiento mediastínico e hilar. El diagnóstico específico de histoplasmosis se obtiene al cultivarlo de sangre o tejido. En cualquiera de las etiologías micóticas, el tratamiento de elec-

ción es anfotericina B; la práctica que fue sistemática de la dosis de prueba para tolerancia con 1 mg se ha abandonado en pacientes con SIDA, en los cuales hay que iniciarla en forma inmediata en dosis alta (25 a 30 mg en venoclisis durante seis horas), seguida por dosis diarias de 0.7 a 1 mg/kg (máximo 50 mg/día) hasta completar 2.5 g. Cuando las condiciones del paciente se estabilizan, la administración de anfotericina B puede ser en días alternos (1 mg/kg), con determinación de creatinina, potasio, calcio y magnesio cuando menos dos veces por semana para evaluar toxicidad y realizar los ajustes correspondientes. Debido a que hay recaída en 50% de los pacientes con histoplasmosis y SIDA, está indicado el tratamiento de sostén de por vida (excepto en tratados con TAAA con recuperación de CD4+); los esquemas más utilizados son anfotericina B (50 mg, IV, cada semana) o itraconazol (200 mg diarios). No se ha demostrado la utilidad del fluconazol.

Otras causas micóticas son raras, lo mismo que neumonías debidas a protozoarios, como *T. gondii* o *Cryptosporidium*.

La más importante de las causas virales es citomegalovirus, que con frecuencia se aísla junto con otros agentes oportunistas; se ha demostrado que el tratamiento específico contra este virus no modifica el curso de la neumonía oportunista asociada, por lo que la importancia clínica al encontrarlo es controvertida. En una minoría de casos con infiltrado intersticial, hipoxia intensa y en los cuales no se ha identificado un agente específico, el citomegalovirus pudiera ser el causante de neumonitis, y algunos autores recomiendan dar tratamiento específico (ganciclovir), aunque su eficacia no está bien comprobada.

Deberán considerarse las causas no infecciosas al momento de hacer diagnóstico diferencial. Entre algunas posibilidades están la toxicidad por fármacos, embolia pulmonar, hemorragia pulmonar, neumotorax, dificultad respiratoria progresiva del adulto, neumonía intersticial inespecífica, neumonía intersticial linfocítica, sarcoma de Kaposi y linfomas.

Enfermedades neurológicas

El VIH muestra gran neurotropismo, con afección tanto directa como indirecta al sistema nervioso central o periférico.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Presente en la mayoría de pacientes con SIDA, es sintomática en 20 a 40% de los casos; la más común es polineuropatía sensorial, que se manifiesta como disestesias dolorosas, crónicas, simétricas, con distribución en calcetín (principalmente en las plantas de los pies), adormecimiento y menos a menudo debilidad en extremidades inferiores. Puede detectarse también déficit motor. La electromiografía muestra neuropatía sensitivomotora, compatible con desmielinización en extremidades inferiores, y la biopsia de nervio puede revelar degeneración axonal. La neuropatía también puede deberse a la gran cantidad de medicamentos que reciben los pacientes con VIH, debido a que varios tienen potencial para producir neuropatía periférica (HAIRN, zalcitabina, didanosina, estavudina, etc.). La segunda neuropatía en frecuencia es la polineuropatía inflamatoria desmielinizante, la cual puede ser aguda y semejar un síndrome de Guillain-Barré en etapas iniciales de la infección por VIH o ya en etapa crónica. Las polineuropatías desmielinizantes se han asociado a citomegalovirus, aunque su causa puede ser autoinmunitaria.

MENINGITIS ASÉPTICA

Es indistinguible clínicamente de otras causas de meningitis aséptica, por lo que en la actualidad es recomendable incluir la infección por VIH como parte del diagnóstico diferencial de esta entidad. El líquido cefalorraquídeo muestra proteinorraquia en nive-

Deberán considerarse las causas no infecciosas al momento de hacer diagnóstico diferencial. Entre algunas posibilidades están la toxicidad por fármacos, embolia pulmonar, hemorragia pulmonar, neumotorax, dificultad respiratoria progresiva del adulto, neumonía intersticial inespecífica, neumonía intersticial linfocítica, sarcoma de Kaposi y linfomas

El VIH muestra gran neurotropismo, con afección tanto directa como indirecta al sistema nervioso central o periférico

La neuropatía periférica ocurre en la mayoría de pacientes con SIDA y es sintomática en 20 a 40% de los casos; la más común es la polineuropatía sensorial

les de 100 a 200 mg/ml, pleocitosis moderada, con predominio de mononucleares, y antígeno p24 o anticuerpos contra el mismo o contra la glucoproteína 120 (gp120). En estos casos se puede cultivar el virus o realizar detección mediante transcriptasa inversa (o reversa) de la reacción en cadena de la polimerasa (*reverse transcription-polymerase chain reaction*; RT-PCR). También se pueden obtener cultivos positivos de VIH en líquido cefalorraquídeo de pacientes asintomáticos, por lo que es problemático atribuir sólo al VIH los casos de meningitis en pacientes infectados por este virus. Según se anotó en el apartado de infección aguda, puede tratarse del cuadro clínico predominante en un tercio de los casos de síndrome retroviral agudo, autolimitado, por lo que el tratamiento es sólo de sostén. Como se explicará en la sección de tratamiento, la tendencia actual es tratar a los pacientes desde esta etapa.

ENCEFALOPATÍA POR VIH (DEMENCIA ASOCIADA A SIDA)

La encefalopatía por VIH es rara en pacientes con $CD4^+ > 200/mm^3$. Se presenta en 15 a 20% de los pacientes con inmunodeficiencia avanzada. Se divide en temprana y tardía

Esta entidad es rara en pacientes con células $CD4^+ > 200/mm^3$. Se presenta en 15 a 20% de los pacientes con inmunodeficiencia avanzada. Se divide en temprana y tardía. En la temprana, los síntomas principales son pérdida de memoria, atención alterada y bradipsiquia. Son menos frecuentes los síntomas afectivos, la apatía, cambios conductuales, alteraciones motoras, signos de liberación frontal, ataxia y anormalidad en las pruebas de función mental.

La tomografía axial computada de cerebro muestra atrofia generalizada en 70 a 90% de los pacientes, incompatible con la edad del sujeto; estos hallazgos son más notables con resonancia magnética nuclear. En la etapa tardía la encefalopatía es fulminante, con alteración cognoscitiva-motora importante, pérdida de memoria, cambios conductuales, debilidad intensa, temblor, convulsiones y psicosis, y el paciente fallece por complicaciones secundarias, principalmente infecciones respiratorias por estancia prolongada en cama. El diagnóstico se realiza después de excluir otras causas de encefalopatía, como lesiones que ocupan espacio, patógenos oportunistas o intoxicación por fármacos. No hay tratamiento específico; los fármacos antivirales que cruzan la barrera hematoencefálica (AZT, ddI) pueden llevar a mejoría en 50% de los casos, con respuesta sostenida hasta por 18 meses; la utilización de bloqueadores de los canales del calcio ha mostrado cierta utilidad en la remisión parcial de la sintomatología.

Infecciones oportunistas del sistema nervioso central

La toxoplasmosis cerebral es la causa más frecuente de lesión que ocupa espacio en cráneo en pacientes con SIDA

La toxoplasmosis cerebral es la causa más frecuente (50 a 70%) de lesiones que ocupan espacio en cráneo en pacientes con SIDA. En Estados Unidos ha definido 2% de los casos de SIDA y tiene mayor prevalencia en algunos países, como Francia y Haití. Se presenta en sujetos con inmunodeficiencia grave, por lo general con linfocitos $CD4^+ < 200/mm^3$, y debe sospecharse en pacientes que presenten focalización neurológica. El diagnóstico se presume ante una lesión que ocupa espacio demostrada por TAC o resonancia magnética. La imagen en la TAC es característica, con abscesos únicos o múltiples, cuyo contorno se incrementa en forma importante con la administración de doble dosis de medio de contraste intravenoso. Lo ideal es realizar biopsia cerebral, que muestra abscesos con inflamación aguda y crónica, con centro necrótico en el cual pueden encontrarse los microorganismos; en la periferia del absceso es posible demostrar la presencia de taquizoitos de *T. gondii*.

Dado que en México es difícil realizar biopsia cerebral, y basados en varios estudios prospectivos, es válido iniciar tratamiento empírico cuando un paciente con SIDA presenta datos de focalización neurológica; consiste en pirimetamina, 200 mg el primer día seguidos de 50 a 75 mg diarios más ácido fólico (10 mg/día, PO), más sulfadiazina (4 a 8 g, PO o IV); esta última puede sustituirse por clindamicina (600 mg, PO o IV c/6 h por tres a seis semanas). Es necesario continuar con tratamiento de supresión de por vida con pirimetamina (50 mg/día, PO) más ácido fólico (10 mg/día, PO), más sulfadiazina (1 g c/12 h/día, PO) o clindamicina (600 mg, PO, c/6 h). En la etapa aguda es útil el uso de dexametasona debido al importante edema cerebral que se presenta. En

general, la respuesta es adecuada y es posible suspender el tratamiento esteroideo a los cinco o siete días sin necesidad de reducción progresiva. La terapéutica profiláctica con TMP-SMZ contra neumonía por *Pneumocystis carinii* también es útil en la toxoplasmosis. La recaída con pirimetamina más sulfadiazina es de 5%, y cuando se usa sólo clindamicina como profiláctica, la recaída es de 31 %. La valoración de la respuesta al tratamiento empírico por TAC se realiza a las tres semanas; si no hay mejoría, el siguiente paso es realizar biopsia cerebral para descartar linfoma o falla del tratamiento.

CRİPTOCOCOSIS CEREBRAL

Es la principal causa de meningitis por hongos y ocupa el cuarto lugar en frecuencia entre todas las infecciones oportunistas en pacientes con SIDA; en algunas series se informa que es la tercera causa de trastornos neurológicos después de toxoplasmosis y linfoma; sin embargo, en el hospital de los autores es la causa más encontrada. Por lo general la cuenta de linfocitos CD4⁺ es baja y la sintomatología es variable. Los pacientes pueden cursar desde asintomáticos hasta mostrar datos francos de focalización neurológica, que sugieren lesión que ocupa espacio intracraneal. El dato clínico más frecuente es cefalea, que puede estar asociada a fiebre, por lo que ante un paciente con infección por VIH, cefalea y fiebre es necesario realizar punción lumbar, que en el examen de tinta china mostrará las levaduras redondas con gran cápsula (60 a 80% de los casos), características de *Cryptococcus neoformans*; lo ideal es realizar TAC craneal antes de la punción lumbar.

El examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo puede ser normal o mostrar proteinorraquia en valores generalmente menores de 100 mg/100 ml, con pleocitosis leve, en cuyo diferencial predominan los mononucleares. Se ha informado de fungemia en 80% de los casos, por lo que los hemocultivos pueden resultar de utilidad. Igual que para la criptococosis pulmonar, la criptococosis meníngea es parte de una infección sistémica; por tanto, puede encontrarse *C. neoformans* en diferentes órganos. El tratamiento debe iniciarse al demostrar el microorganismo en el examen de tinta china en líquido cefalorraquídeo o al obtener un cultivo positivo. El tratamiento de elección es con anfotericina B, la cual se inicia en dosis de 25 a 30 mg el primer día, seguida de 0.7 a 1 mg/kg/día hasta completar 2.5 g como dosis total. Se recomienda asociarla a 5-fluocitosina (Ancobon), no disponible en México, en dosis de 150 mg/kg/día, dividida en cuatro tomas por seis semanas; en este caso, la dosis de anfotericina B es de 0.5 mg/kg/día. Otro esquema consiste en anfotericina B en dosis de 0.7 mg/kg/día durante dos semanas, seguida de fluconazol, 400 mg dos veces al día durante dos días, y luego 400 mg diarios durante ocho a 10 semanas. No hay estudios que demuestren la utilidad de los esteroides. El tratamiento de sostén es de por vida, ya sea con anfotericina B (0.6 a 1 mg dos a tres veces por semana) o fluconazol (200 mg diarios). El uso de itraconazol como tratamiento de sostén no tiene suficiente sustento. Las recaídas son frecuentes. Algunos datos de mal pronóstico son deterioro del estado de alerta, títulos altos de antígenos en líquido cefalorraquídeo (> 1:1 024) y la afección a sitios extraneurales.

La criptococosis cerebral es la principal causa de meningitis por hongos y ocupa el cuarto lugar en frecuencia entre todas las infecciones oportunistas en pacientes con SIDA

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Se presenta en 4% de los pacientes con SIDA y es causada por un papovavirus (Polyomavirus), el virus JC, que se encuentra en los oligodendrocitos de las áreas afectadas. Se manifiesta como déficit focal múltiple, con cambios en el estado de conciencia, cefalea, ataxia, hemiparesia y en ocasiones estado de confusión. El líquido cefalorraquídeo no muestra cambios específicos. La TAC craneal puede revelar lesiones hipodensas de la sustancia blanca periventricular, sin reforzamiento con la administración de medio de contraste. La resonancia magnética muestra lesiones múltiples de la sustancia blanca en T2. El diagnóstico se establece mediante biopsia cerebral con identificación del virus JC por microscopía electrónica, inmunofluorescencia o amplificación de genes por proteína C reactiva. La evolución es progresiva hasta la muerte en un periodo de tres meses.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva se presenta en 4% de los pacientes con SIDA y es causada por un papovavirus (Polyomavirus), el virus JC que se encuentra en los oligodendrocitos de las áreas afectadas

El linfoma primario del sistema nervioso central se origina de linfocitos B y se presenta aproximadamente en 5% de los pacientes con SIDA, incluyendo los que se detectan por necropsia

Linfoma primario del sistema nervioso central

Se origina de linfocitos B y se presenta aproximadamente en 5% de los pacientes con SIDA, incluyendo los que se detectan por necropsia. Se presenta con cuentas promedio de linfocitos CD4+ $<40/\text{mm}^3$. Los pacientes tienen un cuadro clínico similar al de la toxoplasmosis cerebral, con déficit neurológico focal o multifocal progresivo. El diagnóstico requiere biopsia cerebral, aunque puede suponerse si se logra amplificar por PCR material nucleico del virus de Epstein-Barr. El pronóstico es malo y la supervivencia es de dos a tres meses después del diagnóstico.

Mielopatías

Se clasifican en segmentarias y difusas; las formas segmentarias tienen una evolución aguda o subaguda y son relativamente raras; se pueden presentar como un cuadro de mielitis transversa, cuyo agente causal puede ser el virus varicela-zoster, toxoplasmosis o linfoma intradural o epidural. La polirradiculopatía por citomegalovirus puede presentarse en forma similar, y rara vez se establece el diagnóstico en vida. La forma difusa, también llamada vacuolar lentamente progresiva, se acompaña de varios grados de disfunción cognoscitiva y trastornos motores en extremidades superiores, por lo que se ha incluido en el complejo demencial asociado a SIDA. Se presentan alteraciones de la marcha con ataxia y espasticidad, además de alteraciones intestinales y de vejiga. En estos pacientes no se demuestra un nivel de alteración sensitiva y motora. La tomografía y la resonancia magnética son normales en la mielopatía vacuolar, por lo que no es necesario realizarlas.

Enfermedades gastrointestinales

LESIONES EN LA BOCA

La candidiasis es la causa más frecuente de las lesiones en la boca

La más frecuente es la candidiasis oral, que en general responde bien a la terapéutica con fluconazol; sin embargo, conforme avanza la inmunodeficiencia y después del uso de múltiples antimicóticos que seleccionan flora resistente, en ocasiones se vuelve difícil de controlar con los fármacos disponibles.

LEUCOPLAQUIA VELLOSA

La leucoplaquia vellosa es causada por el virus de Epstein-Barr y es asintomática en la mayor parte de los casos; cuando dificulta la masticación o la deglución, o las alteraciones del gusto son intolerables para el paciente, se recomienda aciclovir en dosis de 800 mg cinco veces al día durante 14 días

Es causada por el virus de Epstein-Barr y es asintomática en la mayor parte de los casos; cuando dificulta la masticación o deglución, o las alteraciones del gusto son intolerables para el paciente, se recomienda aplicar aciclovir en dosis de 800 mg cinco veces al día durante 14 días. Las recaídas son frecuentes.

ULCERAS AFTOSAS

Son relativamente frecuentes y es recomendable administrar antibióticos durante cinco días para controlar las infecciones bacterianas secundarias. El tratamiento para úlceras aftosas recurrentes y graves es con prednisona (40 a 60 mg/día, PO), con dosis decrecientes en el transcurso de un mes. La talidomida (200 mg/día, PO), también ha mostrado utilidad.

ENFERMEDADES ESOFÁGICAS

Más de la mitad de los pacientes con SIDA desarrollan enfermedad esofágica. Los síntomas más comunes son disfagia, odinofagia y dolor retrosternal. La causa más común de esta sintomatología es *C. albicans*, a menudo vinculada con placas blanque-

ciñas en la orofaringe. Un esofagograma con doble contraste sugiere el diagnóstico y la endoscopia se reserva para pacientes que no responden al tratamiento con ketoconazol (200 mg c/12 h por siete días) o fluconazol (200 mg el primer día, seguidos por 100 mg/día durante tres a cuatro días); puede intentarse tratamiento con anfotericina B en dosis de 0.3 mg/kg/día durante siete días. Otras causas de esofagitis en pacientes con SIDA son citomegalovirus, herpes simple tipo 1 o tipo 2; en ambos casos el tratamiento específico es satisfactorio. Otras entidades que afectan al esófago, aunque más raras que las anteriores, son linfoma primario, sarcoma de Kaposi, histoplasmosis o carcinoma de células escamosas.

ENFERMEDADES GÁSTRICAS

El paciente puede presentar náuseas, vómito, hematemesis, melena y saciedad temprana; es necesario realizar endoscopia en búsqueda de úlcera gástrica o duodenal, sarcoma de Kaposi y linfoma. De todas las lesiones debe tomarse biopsia y efectuar cultivos.

ENFERMEDAD HEPATOBILIAR

Los pacientes con SIDA pueden presentar sintomatología compatible con colecistitis y el enfoque diagnóstico es similar al aplicado a sujetos inmunocompetentes. Hay mayor frecuencia de colecistitis alitiásica y la histopatología ha demostrado que citomegalovirus y *Cryptosporidium* son los agentes causales más frecuentes. La enfermedad parenquimatosas hepática es común; en una serie de 85 pacientes con SIDA y biopsia hepática, ésta fue normal en sólo 11.8% y la estenosis fue el dato más frecuente (42%). En esta serie no se encontraron gérmenes en 49 casos (57.6%); catorce pacientes tuvieron *M. avium* (16.5%), seguidos por sarcoma de Kaposi en 11 (12.9%), citomegalovirus en ocho (9.4%), linfoma en cuatro (4.47%), *Cryptococcus* en dos (2.4%), *H. capsulatum* en un caso y *C. immitis* en otro.

También se ha informado peliosis hepática producida por *Rochalimaea henselae*, asociada a lesiones de angiomas bacilar en 25% de los casos. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, ictericia, dolor abdominal, hepatosplenomegalia, trombocitopenia y fosfatasa alcalina muy elevada. La tomografía de abdomen puede mostrar múltiples lesiones hipodensas en el hígado. La confirmación del diagnóstico se hace con el aislamiento de *R. henselae* en hemocultivo o mediante el estudio histopatológico. Los antibióticos que han demostrado utilidad son eritromicina, doxiciclina y rifampicina.

Los pacientes con SIDA pueden presentar sintomatología compatible con colecistitis y el enfoque diagnóstico es similar al de sujetos inmunocompetentes

SÍNDROME DIARREICO

En 50% de los pacientes con SIDA aparece diarrea, la cual contribuye en 25% a la morbimortalidad. El patógeno específico se aísla en 75 a 80% de los casos de diarrea crónica. En el diagnóstico diferencial deben considerarse virus, bacterias, micobacterias, hongos y parásitos. Entre las causas virales se ha implicado al mismo VIH en 15 a 60% de los pacientes con diarrea grave refractaria a tratamiento después de descartar otros patógenos, neoplasia, o ambos trastornos. Se desconoce el mecanismo productor de diarrea por VIH, aunque se ha demostrado que el virus infecta tanto a los enterocitos como a las células mononucleares intestinales y a las células del sistema enterocromafín.

El citomegalovirus invade todo el sistema gastrointestinal, por lo que puede provocar diarrea y en ocasiones perforación intestinal. El diagnóstico requiere endoscopia y biopsia. El tratamiento con ganciclovir no ha dado resultados. Otros virus que han mostrado relación con diarrea crónica son adenovirus, herpes simple, astrovirus y calicivirus. Entre las causas bacterianas debe descartarse la presencia de *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*, que por lo general dan cuadros agudos y excepcionalmente crónicos. También se ha informado de diarrea producida por la toxina de *Clostridium difficile*, que se relaciona con el antecedente de uso de antibióticos. La micobacteria relacionada más frecuente es *M. avium-intracellulare*, y son raros los casos debidos a *M. tuberculosis*.

De los pacientes con SIDA, 50% presentan diarrea, la cual contribuye en 25% a la morbimortalidad. El patógeno específico se aísla en 75 a 80% de los casos de diarrea crónica

Los hongos rara vez producen diarrea, la cual por lo general es parte de una infección sistémica, como la histoplasmosis

El tratamiento de *I. belli* y *Cyclospora* es con 160 mg de TMP y 800 mg de SMZ dos veces al día durante tres días

Los hongos rara vez producen diarrea, sino que es parte de una infección sistémica, como la histoplasmosis.

Las causas parasitarias al parecer son las más frecuentes, con predominio de *Cryptosporidium parvum* e *Isospora belli*, además de *E. histolytica*, *G. lamblia*, *Microsporidium*, *Cyclospora cayentanensis* y *Strongyloides stercoralis*. Los pacientes con microsporidiosis tienen diarrea acuosa profusa, dolor abdominal periumbilical, pérdida de peso importante, y no presentan fiebre ni anorexia. El diagnóstico es problemático, ya que se requiere biopsia de mucosa intestinal para observación con microscopio electrónico, aunque también puede usarse microscopio de luz.

En general, la respuesta a diferentes tratamientos antimicrobianos contra los diversos parásitos es errática; sólo en los casos de *Isospora belli* hay respuesta adecuada mediante el uso de trimetoprim con sulfametoxazol (TMP, 160 mg y SMZ, 800 mg, cuatro veces al día durante 10 días, después dos veces al día por tres semanas) y pirimetamina como alternativa (75 mg/día por 14 días más ácido fólico, 10 mg/día). La terapéutica contra *Cryptosporidium* consiste en espiramycin o paromomycin, pero los resultados son malos; la nitosuxanida (250 mg c/8 h durante 14 días) ha mostrado eficacia en estudios clínicos no controlados y parece que su efecto se ha asociado al uso concomitante de terapéutica antirretroviral altamente activa, por lo que es difícil adjudicarle eficacia. Lo recomendado en casos de microsporidiosis es el albendazol (200 a 400 mg dos veces al día por un mes) aunado a dieta baja en grasa y residuos, y con azúcares simples. El tratamiento de *Cyclospora* es con trimetoprim con sulfametoxazol (TMP, 160 mg y SMZ, 800 mg, dos veces al día durante tres días).

Enfermedades de la piel

Son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos. En infecciones oportunistas y neoplasias, las lesiones de la piel son de morfología y topografía diversa y pueden ser la manifestación inicial de las mismas. El diagnóstico en general se obtiene mediante biopsia, cultivo (bacterias, hongos, parásitos, virus y neoplasias), o ambas técnicas. Entre las causas bacterianas destacan las debidas a *S. aureus*, con foliculitis como la infección más común, pero se puede presentar impétigo, ectima, abscesos e hidradenitis supurativa; las lesiones pueden estar ulceradas, sitio de los cuales debe tomarse cultivo. El tratamiento depende de la gravedad de la infección y de la presencia de síntomas sistémicos; los pacientes con escalofríos, fiebre, abscesos grandes o celulitis deben ser hospitalizados para tratamiento antibiótico intravenoso. Las infecciones localizadas pueden tratarse con antibióticos orales después de tomar biopsia para cultivo. Otra entidad bacteriana (rara) es la angiomatosis bacilar, producida por *Rochalimaea quintana* y *R. henselae*, las cuales producen pápulas vasculares friables, nódulos subcutáneos o placas con celulitis. Es importante establecer el diagnóstico, ya que de no tratarse puede ser fatal; el tratamiento de elección es eritromicina (500 mg c/6 h) o doxiciclina (100 mg dos veces al día durante ocho semanas). Entre las causas virales sobresalen las producidas por los virus del herpes y las lesiones por molusco contagioso; estas últimas deben diferenciarse de criptococosis diseminada e histoplasmosis. Otras causas menos comunes son histoplasmosis y algunos parásitos. Entre las neoplasias, la más importante es el sarcoma de Kaposi que produce lesiones rojo violáceas.

Sífilis y SIDA

La sífilis es más frecuente en pacientes con infección por VIH que en la población general. A todo paciente con infección por VIH se le debe realizar la prueba VDRL y la FTA-ABS para descartar neurosífilis

La sífilis es más frecuente en pacientes con infección por VIH que en la población general. A todo paciente con infección por VIH se le deben realizar las pruebas VDRL y de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (*fluorescent treponemal antibody absorption*, FTA-ABS); si resultan positivos, el siguiente paso es realizar punción lumbar para descartar neurosífilis. Si se confirma neurosífilis, debe tratarse con penicilina G sódica cristalina, 24 millones UI/día durante 14 a 21 días por vía intravenosa. Si no hay evidencia de neurosífilis, el tratamiento consiste en penicilina G benzatínica en dosis de 2.4 millones/semana, IM, por tres semanas. Los pacientes con SIDA no muestran disminución de los títulos de VDRL o FTA-ABS como respuesta

adecuada al tratamiento; por tanto, hasta el momento no hay criterios para definir curación de sífilis en estos pacientes. Si se sospecha reinfección o reactivación en pacientes previamente tratados, se iniciará el mismo método diagnóstico y terapéutico.

Neoplasias relacionadas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Se han de enfatizar dos principios: a) el diagnóstico de toda neoplasia debe confirmarse mediante biopsia, y b) la quimioterapia debe indicarla y evaluarla un oncólogo o hematólogo calificado.

SARCOMA DE KAPOSI

Es la neoplasia más frecuente asociada a la infección por VIH; se manifiesta en 9% de los pacientes y no guarda relación con las cifras de CD4+. Casi todos los pacientes con sarcoma de Kaposi adquirieron la infección por contacto homosexual y se reconoce asociación causal con el virus del herpes humano 8, también encontrado en pacientes con el sarcoma pero sin SIDA. El patrón clínico del trastorno es fácil de reconocer, pero puede confundirse con varias entidades, por lo cual el diagnóstico de certeza requiere biopsia de la lesión sospechosa, la cual típicamente suele ser nodular, pigmentada e inicialmente asintomática, de tamaño variable, desde milímetros hasta placas que alcanzan 5 a 10 cm de diámetro. La pigmentación es violácea o roja, aunque en sujetos de piel oscura puede ser negra; la nodulación por lo regular es palpable; las presentaciones exofíticas son raras (variedad "africana" o nodular) y pueden causar dolor y necrosis.

La presentación más común del trastorno es en piel y cavidad oral, con afección a vísceras, lo cual lo hace diferente del sarcoma de Kaposi de otras poblaciones. El aparato gastrointestinal es afectado en casi 50% de los casos, con predominio en estómago, duodeno y recto. El pulmón es otro órgano comúnmente afectado. Se puede presentar linfedema de extremidades inferiores, de magnitud no relacionada con el tamaño del tumor en la piel. No hay una clasificación del sarcoma aceptada internacionalmente, y suele determinarse como "mínimo" y "avanzado", según el número, el tamaño y la apariencia de las lesiones, el sitio afectado y la velocidad de crecimiento. Los diversos esquemas de quimioterapia utilizados dan resultados variables; se recomienda el tratamiento cuando el sarcoma produce dolor, linfedema o hemorragia pulmonar o de aparato gastrointestinal, lo cual representa una urgencia que pone en peligro la vida, o por motivos de estética.

El sarcoma de Kaposi es la neoplasia más frecuente asociada a la infección por VIH en 9% de los pacientes; no guarda relación con las cifras de CD4+. Casi todos los pacientes adquirieron la infección por contacto homosexual y se reconoce asociación causal con el virus del herpes humano 8, también encontrado en pacientes con sarcoma pero sin SIDA.

LINFOMA

Es la segunda neoplasia en frecuencia (3% de los pacientes); esto es, 200 veces más común que en la población general, y tiende a incrementarse acorde con la mayor supervivencia alcanzada por los sujetos infectados por el VIH. El linfoma se presenta con cuentas de linfocitos CD4+ < 200/mm³. Los factores que tal vez contribuyan al desarrollo de linfomas son la inmunosupresión inducida por el VIH, la estimulación antigénica crónica y la sobreproducción de citocinas. La mayor parte son linfomas no Hodgkin y se reconocen tres categorías principales: inmunoblástico de células grandes (grado III o IV), Burkitt o tipo Burkitt (de células pequeñas no hendidas), y difuso de células grandes. El linfoma primario del sistema nervioso central es la presentación extranodal más frecuente y no guarda relación con linfomas sistémicos. Alrededor de 70 a 90% de estos linfomas son de células B, y el resto de células T; la mitad de los linfomas no Hodgkin contiene DNA del virus de Epstein-Barr; también hay indicios de asociación con el virus del herpes humano 8 relacionado con el sarcoma de Kaposi, al menos en lesiones extranodales de cavidades. La presentación clínica varía de acuerdo con su localización; suele sospecharse linfoma cuando el paciente presenta fiebre inexplicable, linfadenopatía, síntomas B, al descartar las infecciones usualmente relacionadas con SIDA o al fracasar los tratamientos empíricos contra estas últimas. Los regíme-

nes de quimioterapia utilizados han dado malos resultados por el alto grado de malignidad de estos linfomas.

OTRAS NEOPLASIAS

El cancer cervicouterino en la mujer y el carcinoma epiteliode anal en el varón son los más frecuentes y se comportan más agresivamente que en la población general; por tal motivo es obligada la inspección del ano, vulva y vagina, y realizar prueba de Papanicolaou

El cancer cervicouterino en la mujer y el carcinoma epiteliode anal en el varón (etiológicamente asociados al virus del papiloma) son los más frecuentes y se comportan más agresivamente que en la población general; por tal motivo es obligada la inspección de ano, vulva y vagina, así como realizar prueba de Papanicolaou, aun en jóvenes infectadas, cada seis a 12 meses, así como biopsia cervical cuando el resultado sea anormal, debido a la rápida evolución a carcinoma.

Síndrome de desgaste

El síndrome de desgaste es muy frecuente y es suficiente para establecer el diagnóstico de SIDA (cuadro 212-4).

DIAGNOSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH

Por su alta sensibilidad y especificidad, la prueba ELISA para detección de anticuerpos es la mejor alternativa diagnóstica

Se dispone de varias técnicas para detectar al VIH o los anticuerpos contra el mismo. El cultivo del virus, procedimiento que asegura demostrar la presencia del VIH en la mayor parte de los infectados, tiene el inconveniente del costo y de trabajar con el virus en forma directa. La detección de anticuerpos contra las diferentes proteínas virales mediante la prueba ELISA, que tiene alta sensibilidad y especificidad, es la mejor alternativa. Es importante conocer las causas de resultados falsos positivos y falsos negativos, así como el valor predictivo de esta prueba; esto último en estrecha relación con la prevalencia de la infección por VIH en la población estudiada.

La principal causa de falsos negativos es el denominado periodo de ventana, que es muy corto en la infección por VIH (uno a tres meses), y la probabilidad en donadores sanguíneos de poblaciones de bajo riesgo se estima entre 1 en 40 000 y 1 en 150 000. Otra causa de falsos negativos consiste en utilizar lotes que sólo tengan el antígeno p24 recombinante, aunque éstos han caído en desuso.

Cuadro 212-4. Algoritmo del síndrome de desgaste

CRITERIOS

En ausencia de causas que expliquen:

- Pérdida de peso > 10% del peso basal
- Diarrea: dos o más evacuaciones al día por >30 días
- Debilidad crónica
- Fiebre comprobada

Descartar causas tratables

- Tuberculosis y otras micobacterias
- Insuficiencia suprarrenal

Trastorno multifactorial

- Alteraciones metabólicas, ingesta disminuida, malabsorción, efectos de citocinas, disfunción endocrina

Diarrea

Sí

- Coprocultivos, estudios coproparasitológicos, descartar *C. difficile*, endoscopia colónica

No

- Administrar sintomáticos para fiebre, náuseas y vómito

Considerar tratamientos empíricos

- Estimulantes del apetito, megestrol, hormona del crecimiento, pentoxifilina

Apoyo nutricional

- Enteral en todos los casos, y parenteral si fuera necesario

Las causas de falsos positivos consisten en reacciones cruzadas con anticuerpos dirigidos contra HLA clase II (HLA-DR4 y DQw3), los cuales son más frecuentes en mujeres multíparas y en sujetos que han recibido múltiples transfusiones sanguíneas (p. ej., pacientes con insuficiencia renal crónica), y con otros autoanticuerpos, como antimusculo liso, anticélulas parietales, antimitocondrias antinucleares y anticélulas T. Se han descrito casos de pacientes con lupus y hepatitis crónica C con anticuerpos falsos positivos contra VIH y RT-PCR negativa, y es bien conocida la elevada propensión de estos pacientes a desarrollar autoinmunidad.

La prueba Western blot para VIH se emplea como confirmatoria, ya que de ordinario elimina resultados falsos positivos de la prueba ELISA. La prueba Western blot tiene sensibilidad y especificidad elevadas y demuestra la presencia de anticuerpos contra proteínas del VIH extraídas de Usados virales, separadas por electroforesis en gel de poliacrilamida, y transferidas a membranas de nitrocelulosa en las que se incuban el suero de pacientes positivos en dos pruebas. La prueba Western blot también puede presentar falsos positivos, aunque menos frecuentes que con la prueba ELISA, y pueden deberse a anticuerpos dirigidos contra HLA clase I que dan bandas positivas en gp41 o contra HLA clase II, que da bandas positivas de p31. Los criterios internacionales para definir una prueba Western blot positiva son: evidencia de dos bandas positivas para una de las proteínas codificadas por los genes principales (gag, pol y env). Los CDC catalogan como positiva la prueba que presente al menos dos de las siguientes bandas: p24, gp41 o gp160/120. En caso de que los resultados de la prueba ELISA no sean definitivos y la prueba Western blot resulte "indeterminada", se debe proceder al cultivo de VIH o a su detección mediante amplificación de secuencias genómicas del mismo mediante RT-PCR. Aunque esta prueba sea muy sensible y específica, también ha presentado resultados falsos positivos.

La técnica RT-PCR fue la base para determinar el número de partículas virales circulantes, la cual genéricamente se conoce como carga viral (detallada más adelante).

Cuando se interpretan pruebas de VIH (principalmente ELISA), un parámetro muy importante es el valor de predicción positivo, que es la posibilidad de que un individuo que tuvo una prueba positiva realmente esté infectado. Esto se relaciona con la prevalencia de la enfermedad en la población analizada y con la sensibilidad de la prueba (99.99% en el caso de ELISA, esto es, 0.01% de falsos positivos). Así, el valor de predicción positivo en usuarios de drogas inyectables en Nueva York (con seroprevalencia de 50%) y con prueba positiva sería de 50%. Si los falsos positivos aumentaran en 0.1%, 90% de los sujetos que resultaran positivos podrían ser marcados erróneamente como infectados por VIH. Esto demuestra la inutilidad y el dispendio de muchas instituciones que indiscriminadamente solicitan prueba ELISA para VIH y el sinsentido de realizar prueba ELISA preñupcial.

La prueba Western blot para VIH se emplea como confirmatoria, ya que por lo regular elimina resultados falsos positivos de la prueba ELISA. La prueba Western blot tiene sensibilidad y especificidad elevadas y demuestra la presencia de anticuerpos contra proteínas del VIH extraídas de lisados virales

Marcadores de inmunosupresión

No se ha logrado tener un parámetro paraclínico que indique el grado real de inmunocompetencia del sujeto. Los que más se aproximan son:

- *Determinación de linfocitos CD4+* (cooperadores), *CD8+* (citotóxicos) y *CD3+* (marcadores que poseen todos los linfocitos humanos) mediante citometría de flujo, que detecta linfocitos marcados con anticuerpos monoclonales. Además de la cuenta absoluta de CD4, el seguimiento de los pacientes puede utilizar el cociente CD4/CD8, cuyo valor normal es de 0.5 a 2. Los valores normales para el porcentaje de CD4 son de 40 a 70% y las cuentas totales normales para adultos son de 500 a 1 600 células/mm³. Según se anotó en la clasificación por estadios clínicos, una cifra menor de 200 células CD4 es indicadora de SIDA.
- *Determinación de γ 2-microglobulina*, proteína presente en la superficie de cualquier célula nucleada como cadena ligera del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA clase I). Su concentración aumenta cuando se activan células mononucleares y con la destrucción celular, como en la infección por VIH cuantificada mediante prueba ELISA o prueba RÍA; valores mayores a 3 mg/L se asocian a mayor riesgo de progresión a SIDA, y cuando son superiores a 5 mg/L se incre-

Los marcadores que indican de manera más precisa la inmunosupresión son la determinación de linfocitos CD4 +, CD8 + y CD3 +; la determinación de γ 2-microglobulina; la determinación de neopterina sérica y las concentraciones de interleucinas

menta la probabilidad de que ocurran nuevas infecciones oportunistas o la muerte. No es útil para medir la efectividad de fármacos antirretrovirales.

- *Determinación de neopterina sérica*, la cual se produce durante el metabolismo del trifosfato de guanósina, que se incrementa durante los periodos de activación celular. La fuente principal son los monocitos y los macrófagos que liberan neopterina después de ser estimulados por interferón gamma. Los pacientes con SIDA tienen valores mayores de 15 ng/ml, a diferencia de los pacientes seropositivos asintomáticos que tienen entre 3 y 5 ng/ml. Debido a que se requiere cromatografía líquida de alta resolución para su cuantificación, es difícil su uso como marcador sistemático.
- Las *concentraciones de la mayor parte de las interleucinas* se modifican como resultado de la infección por VIH y se corrigen parcial o completamente por efecto de la terapéutica antirretroviral altamente activa; en consecuencia, las mediciones de las mismas podrían correlacionarse con la restauración de la función inmunitaria.

Determinación de carga viral

Aunque en la determinación de la carga viral la posibilidad de variaciones es mínima, es recomendable utilizar siempre la misma técnica, y si es posible en el mismo laboratorio

Existen en el mercado varias pruebas para cuantificar la carga viral; las autorizadas por la FDA son la técnica de RT-PCR (Amplicor) y la b-DNA (*branched-DNA* o DNA ramificado). Otras técnicas, como NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) y la captura de híbridos (Digene) son menos usadas internacionalmente.

La técnica de RT-PCR utiliza RNA viral como templado para producir un DNA complementario mediante la enzima transcriptasa inversa, para después amplificarlo por medio de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, y a través de un control interno estimar la cantidad de partículas virales.

La técnica de b-DNA cuantifica el RNA viral mediante señales de amplificación producidas por hibridación de este RNA con sondas específicas para VIH. Esta unión se demuestra con otras sondas que se ramifican; estas últimas se marcan con un sustrato que emite luz, detectable mediante quimioluminiscencia. Los valores obtenidos con esta técnica son aproximadamente 50% de los obtenidos con RT-PCR.

La técnica NASBA utiliza amplificación de RNA viral por medio de la polimerasa T7 RNA, para después descubrir el producto mediante hibridación con sondas específicas que se detectan mediante quimioluminiscencia. Estos dos últimos métodos no dependen de la reacción en cadena de la polimerasa.

La automatización de estas pruebas ha disminuido la posibilidad de variaciones durante el ensayo, pero debido a cambios entre las diferentes técnicas es recomendable que se utilice siempre la misma, e incluso que se realice en el mismo laboratorio para un adecuado seguimiento clínico de los pacientes sometidos a estas pruebas. La interpretación de la carga viral se muestra en el cuadro 212-5.

Cuadro 212-5. Interpretación de los resultados de carga viral

Copias/mm ³		Log ₁₀ /mm ³	
1 000 000		10 ⁶	
100 000		10 ⁵	
10 000		10 ⁴	
1 000		10 ³	
Ejemplo de reducción en un paciente con TAAA y 100 000 copias/mm ³			
Cambio en logaritmo	Porcentaje de disminución	Reducción en tantos	Núm. de copias
0.5	66.0	3	33 000
1.0	90.0	10	10 000
1.5	96.8	32	3 200
2.0	99.0	100	1 000
3.0	99.9	1 000	100

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH

Consideraciones iniciales

La rápida aparición de nuevos conocimientos acerca de la infección por VIH, así como el desarrollo de numerosos medicamentos, cada vez más costosos, cuyo uso se ha vuelto progresivamente más complejo, hacen necesario que en todo establecimiento donde esto sea posible, el tratamiento del paciente con infección por VIH sea coordinado por el infectólogo o el internista con mayor experiencia; asimismo, conviene que los hospitales que carezcan de personal idóneo remitan al paciente al centro más cercano que disponga de personal capacitado.

La información con la que se diseñan tratamientos contra el VIH proviene de ensayos clínicos realizados o dirigidos por científicos de países desarrollados. Pese a que en los países en desarrollo se han empleado la mayor parte de tales medicamentos y se han experimentado algunos nuevos antirretrovirales, apenas hay artículos que informan los resultados de dichas experiencias. Los escasos datos disponibles suelen incluir pocos pacientes, y de sus resultados no es posible obtener conclusiones que modifiquen los conceptos derivados de estudios de países desarrollados. Por tanto, la única alternativa racional es seguir los lineamientos elaborados por expertos, que fundamentan sus conclusiones en investigación básica y en estudios clínicos de metodología ortodoxa, con observaciones bien sistematizadas y resultados confiables.

En general, México carece de suficiente personal realmente capacitado para atender este tipo de pacientes. Sólo con la integración de equipos multidisciplinarios puede ofrecerse tratamiento de calidad, racional e integral. Estos enfermos requieren atención por parte de un equipo que además de infectólogos o internistas capacitados para diagnosticar y tratar la infección misma por VIH y la plétora de infecciones oportunistas que aún se presentan, conjunte a hematólogos, oncólogos, endocrinólogos, psiquiatras, ginecoobstetras, neurólogos, nutriólogos y cirujanos bien calificados. La conducta de tal equipo debe evitar trivializar el proceso de diagnóstico y tratamiento, y evitará la prescripción automática de medicamentos, tomando como guía los lineamientos derivados del consenso de expertos, no de sugerencias comerciales.

La tendencia actual es tratar a todos los infectados, en quienes se medirá la carga viral y la subpoblación linfocitaria cuando menos tres veces al año. Los cambios de estos parámetros permiten evaluar la respuesta al tratamiento, predecir la evolución que tendrá el paciente, el desarrollo de resistencias del VIH a estos fármacos, y tomar la decisión de cambiar de tratamiento cuando haya mostrado ineficacia o toxicidad.

Se debe evitar la prescripción automática de medicamentos, los cuales se deben elegir según los lineamientos derivados del consenso de expertos y no conforme a las sugerencias comerciales

Lineamientos del tratamiento

Los National Health Institutes dividen sus recomendaciones en dos apartados. Uno expone los principios en los cuales se fundamenta la terapéutica (cuadro 212-6); el otro es la guía para el uso de antirretrovirales. Si se toman en consideración estos principios, médico y paciente deben comentar los riesgos y beneficios que implica iniciar el tratamiento; y dado que los fármacos ahora disponibles no están exentos de graves efectos secundarios, éstos deben explicarse con claridad al enfermo, además de enfatizar lo conveniente de apegarse por completo al tratamiento, hecho fundamental para que haya todas las posibilidades de que sea efectivo.

Entre los posibles beneficios de iniciar el tratamiento se hallan controlar la replicación y la mutación viral; prevenir la progresión de la inmunodeficiencia; restaurar la inmunidad; prolongar la vida; disminuir la selección de cepas resistentes, y reducir el riesgo de toxicidad.

Los riesgos consisten en deterioro de la calidad de vida por los efectos adversos; desarrollo temprano de resistencias; limitar la elección futura de fármacos alternativos debido al desarrollo de resistencias; exponerse a efectos desconocidos a largo plazo, y desconocimiento de la duración de la efectividad que lleguen a tener los regímenes actuales.

Algunos autores recomiendan iniciar terapéutica antirretroviral altamente activa en cuanto se tenga evidencia de infección por VIH. Por varios motivos, esto no es posible

Cuadro 212-6. Resumen de los principios del tratamiento por VIH

1. La replicación continua del VIH ocasiona daño al sistema inmunológico y progresión a SIDA. La infección siempre es deletérea y son poco comunes los supervivientes a largo plazo libres de disfunción inmunitaria.
2. Los niveles plasmáticos de RNA viral (carga viral) son una medida indirecta del grado de replicación y de la tasa de destrucción de linfocitos CD4+. Deben realizarse determinaciones seriadas de estas dos variables para determinar el riesgo de progresión de la enfermedad, así como para decidir cuándo iniciar o cambiar el tratamiento.
3. Debido a que las tasas de progresión de la enfermedad difieren entre los pacientes con infección por VIH, el tratamiento debe ser individualizado de acuerdo con los valores de carga viral y cuenta de linfocitos CD4+.
4. Teóricamente, el objetivo de usar tratamientos antirretrovirales combinados consiste en volver indetectable la carga viral mediante las técnicas más sensibles; se supone que estos tratamientos (TAAA, HAART) limitarán la selección de cepas resistentes, la replicación de las mismas y consecuentemente retardarán la progresión de la enfermedad.
5. La mejor forma de mantener una supresión sostenida de la replicación viral es iniciar el tratamiento con combinaciones que incluyan fármacos que el paciente no haya tomado y que no tengan resistencia cruzada con antirretrovirales que hayan sido administrados con anterioridad.
6. Los horarios y las dosis de los medicamentos que se elijan deben ser óptimos.
7. Los antirretrovirales disponibles hasta ahora son limitados en número y mecanismo de acción, por lo que a menudo hay resistencia cruzada. Cualquier cambio en el tratamiento acarreará problemas futuros.
8. Las mujeres infectadas deben recibir tratamientos antirretrovirales óptimos, sin importar si están o no embarazadas.
9. Los principios del tratamiento son aplicables a niños, adolescentes y adultos, aunque en los primeros existen diferencias farmacológicas, virológicas e inmunológicas por considerar.
10. Cuando se identifique a pacientes con infección aguda primaria por VIH, deberán recibir tratamientos de combinación capaces de suprimir la replicación viral, evaluada mediante determinación de la carga viral con ensayos sensibles.
11. A pesar de cargas virales indetectables, las personas infectadas con VIH siempre deberán ser consideradas infecciosas y se les recomendará evitar conductas sexuales y uso de fármacos relacionados con transmisión o contagio del VIH y otros agentes infecciosos.

en los países en desarrollo, donde por lo general la decisión se toma cuando el paciente ya tiene enfermedad avanzada.

En pacientes asintomáticos, con cuenta de linfocitos CD4+ > 500/mm³ y carga viral < 20 000 (mediante RT-PCR) o < 10 000 copias o partículas virales (mediante b-DNA), algunos autores recomiendan posponer el tratamiento y vigilar al paciente con estos dos parámetros, para que en el momento oportuno se inicie el tratamiento; sin embargo, otros sugieren iniciar el tratamiento en cualquier momento de la infección.

Los pacientes asintomáticos, así como los sintomáticos, con valores de linfocitos CD4+ < 500/mm³ y carga viral > 20 000 (RT-PCR) o > 10 000 copias o partículas virales (mediante b-DNA) deben recibir tratamiento sin importar el nivel de carga viral y de linfocitos CD4+ que presenten.

Las posibles combinaciones de tratamiento son muchas; según estudios clínicos controlados con eficacia clínica probada, lo cual incluye supresión sostenida de la carga viral, los CDC recomiendan elegir una de las opciones de cada una de las columnas anotadas a continuación.

<i>Columna A</i>	<i>Columna B</i>
Indinavir	AZT + ddl
Nelfinavir	d4T + ddl
Ritonavir	AZT + ddC
Saquinavir	AZT + 3TC
Ritonavir + saquinavir	d4T + 3TC

Como tratamientos alternativos, con los cuales es menos probable que se mantenga una supresión sostenida de la carga viral, los CDC recomiendan lo siguiente:

Un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, como nevirapina o delavirdina, más dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de la columna B.

Los CDC en general no recomiendan el uso generalizado de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (reversa), los cuales muestran buena respuesta clínica pero no logran la supresión sostenida de la carga viral. En el margen se muestran algunas combinaciones que deben evitarse, y en los cuadros 212-7 a 212-10 se indican datos generales sobre estas tres clases de fármacos, nuevos agentes y otros en experimentación.

Las combinaciones de medicamentos que deben evitarse son:

cualquier monoterapia

d4T + AZT

ddC + ddl

ddC + d4T

ddC + 3TC

Resistencia y cambios del tratamiento

El tratamiento contra la infección por VIH es cambiante y se advierte la proximidad de un gran influjo de nuevos medicamentos que modificarán las elecciones terapéuticas.

El tratamiento antirretroviral altamente activo está lejos de ser lo que se supuso hace cuatro o cinco años, cuando varios expertos consideraban que la infección por VIH se convertiría en una más de las infecciones crónicas que requieren tratamiento de por vida.

Ahora es evidente que sólo un pequeño grupo de pacientes se apega escrupulosamente al tratamiento, pero aun en los más disciplinados la respuesta no siempre es la deseada por el enfermo y su médico. Las fallas del tratamiento son comunes, y debido al desarrollo de resistencias habrá que esperar un resurgimiento de las numerosas infecciones oportunistas y en general de las cifras de morbilidad asociadas a esta infección.

A la pregunta ¿qué pasará cuando todos los infectados lo sean por virus resistentes? no puede responderse con optimismo, pues se ha demostrado resistencia prácticamente a todo antiviral disponible, y por ahora no hay esperanzas de que surja una bola mágica; habrá generaciones de antirretrovirales muy semejantes a lo que ahora sucede con los antibióticos de amplio espectro; generaciones sin fin para vencer las resistencias creadas en la irrefrenable carrera del desarrollo de nuevos fármacos y desarrollo de nuevas resistencias.

Estudios de cohorte han demostrado que aproximadamente 40% de los pacientes que reciben terapéutica antirretroviral altamente activa muestran elevación de CD4+, asociada a supresión sostenida de la replicación viral (mediada por la carga viral); 40%

Ensayos para detectar resistencia.

Resistencia genotípica.

1. Ensayos de secuenciación del DNA

a. Terminación de la cadena dideoxi (cycle sequencing)

b. Secuenciación mediante hibridación de disposiciones de sondas de oligonucleótidos (secuenciación de chip de genes)

2. Ensayos de mutación puntual

a. PCR con "PRIMER- ESPECÍFICOS"

b. Hibridación diferencial

3. Resistencia fenotípica

a. Ensayos de reducción en placa (¿focos sincitiales o focos de sincitios?)

b. Ensayos de inhibición de crecimiento p24 en células mononucleares de sangre periférica

c. Ensayos de virus recombinantes

Cuadro 212-7. Características de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (reversa)

Nombre genérico	Zidovudina (AZT, ZDV)	Didanosina (ddl)	Zalcitabina (ddC)	Estavudina (d4T)	Lamivudina (3TC)
Nombre comercial	Retrovir	Videx	Hivid	Zerit	Epivir
Dosis recomendada	200 mg c/8 h o 300 mg c/12 h	> 60 kg: 200 mg c/12 h; < 60 kg: 125 mg c/12 h	0.75 mg c/8 h	> 60 kg: 40 mg c/12 h; < 60 kg: 30 mg c/12 h	150 mg c/12 h
Biodisponibilidad oral	60%	Tabletas 40%, polvo 30%	85%	86%	86%
Vida media sérica	1.1 h	1.6 h	1.2 h	1.0 h	3-6 h
Vida media intracelular	3 h	25 a 40 h	3 h	3.5 h	12 h
Excreción	Renal	Renal 50%	Renal 70%	Renal 50%	Renal sin cambio
Efectos colaterales	Supresión de médula ósea, anemia, neutropenia, cefalea, intolerancia gastrointestinal, insomnio, astenia, mialgias, cardiomiopatía, exantema	Pancreatitis (7%); neuropatía periférica (9%); náuseas; diarrea; xerostomía; alteración del gusto; hiperuricemia; hepatitis; arritmias; hiperglucemia	Neuropatía periférica (10 a 25%); estomatitis; exantema; fiebre; hiperglucemia; cardiomiopatía	Neuropatía periférica	Toxicidad mínima, pero desarrollo rápido de resistencias cuando se usa como monoterapia

Cuadro 212-8. Características de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (reversa)

	Nevirapina	Delavirdina	Efavirenz
<i>Nombre genérico</i>	Nevirapina	Delavirdina	Efavirenz
<i>Nombre comercial</i>	Viramune	Rescriptor	Sustiva (DMP-266)
<i>Presentación</i>	Tabletas 200 mg	Tabletas 100 mg	Cápsulas 200 mg
<i>Dosis recomendada</i>	200 mg/día durante 14 días, si no aparece exantema seguir con 200 mg c/12 h; debe seguirse cada 24 h hasta que desaparezca el exantema	400 mg c/8 h	600 mg c/24 h
<i>Biodisponibilidad oral</i>	> 90%	85%	50-60%
<i>Vida media sérica</i>	25-30 h	5.8 h	40-52 h
<i>Excreción</i>	Metabolizada por el citocromo P450; 80% excretado en orina como metabolito glucuronidado; < 5% sin cambio; 10% en heces	Metabolizado por el citocromo P450; 51 % excretado en orina como metabolito glucuronidado; < 5% sin cambio; 44% en heces	Induce e inhibe las enzimas del citocromo P450
<i>Interacción con otros fármacos</i>	Induce las enzimas del citocromo P450; debe vigilarse de cerca la coadministración con nevirapina, rifampicina, rifabutina, anticonceptivos orales, mldazolam, triazolam y todos los inhibidores de proteasas	Inhibe las enzimas del citocromo P450; están contraindicados fármacos como terfenadina, astemizol, derivados de la ergotamina, anfetaminas, anticomociales (DFH, carbamazepina, fenobarbital), triazolam, mldazolam, alprazolam, nifedipina, cisaprida, rifabutina y rifampicina); aumenta los niveles de claritromicina, dapsona, quinidina, warfarina, indinavir y saquinavir; cuando se usen antiácidos y ddi, separar 1 h las dosis	Inhibe e induce enzimas del citocromo P450; disminuye los niveles de claritromicina; la azitromicina no es afectada; disminuye los niveles de indinavir, por lo que se usará 1 g c/8 h; aumenta 20% los niveles de nelfinavir
<i>Toxicidad</i>	Exantema (15-30%) que puede requerir hospitalización; rara vez síndrome de Stevens-Johnson; hepatitis	Exantema; cefalea	Mareo, sensación de estar "desconectado"; en 40% se resuelve a las dos semanas; exantema leve y poco frecuente

muestran elevación de la cuenta de linfocitos CD4+ sin disminuir la carga viral; 5% presentan supresión de la replicación viral sin modificarse el número de linfocitos CD4+, y 15% no muestran mejoría en la cuenta de linfocitos CD4+ ni disminución alguna de la carga viral. En estos últimos pacientes hay falla completa de la terapéutica antirretroviral altamente activa.

Esta última terapéutica debe continuarse durante los episodios de infecciones oportunistas que requieran tratamiento específico, hospitalización o ambos aspectos; si se decide suspender algún medicamento, es mejor hacerlo con todos y reiniciarlos juntos. No es aconsejable suspender sólo uno.

Los criterios actuales para definir falla son un tanto arbitrarios, dado que se basan en observaciones no bien sistematizadas que el tiempo se encargará de fortalecer o eliminar; se conocen como criterios para cambiar tratamiento y son: a) que no se haya logrado una supresión mayor de 0.5 a 0.75 log a las cuatro a ocho semanas de iniciado el tratamiento; b) que no se haya podido suprimir la carga viral a niveles no detectables a los cuatro a seis meses de iniciado el tratamiento, aunque este criterio habrá de individualizarse; por ejemplo, si un paciente con carga viral de 10^6 copias virales/ml antes del tratamiento redujo a < 10 000 copias a los seis meses, no estaría tan justificado cambiar tratamiento y obligaría a evaluaciones ulteriores; c) cuando se detecte virus en plasma después de haber logrado niveles indetectables, lo que refleja posibles resistencias al tratamiento; d) aumento de la carga viral de tres veces el valor más bajo alcanzado con el tratamiento (nadir), sin que éste sea explicable por infecciones intercurrentes, vacunación (ambas aumentan la replicación viral), cambios en la técnica usada para detectar carga viral, o ambos casos; e) pacientes en quienes se esté administrando doble terapéutica de nucleósidos, ya que ésta ha mostrado falla virológica muy frecuente; f) disminución persistente de la cuenta de linfocitos CD4+ o deterioro clínico.

Cuadro 212-9. Características principales de los inhibidores de proteasas

<i>N. genérico</i>	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Saquinavir	Nelfinavir
<i>N. comercial</i>	Crixivan	Norvir	Inivase	Fortovase	Viracept
<i>Presentación</i>	Cápsulas 200 y 400 mg	Cápsulas 100 mg y 600 mg; solución 7.5 ml	Cápsulas 200 mg	Cápsulas 200 mg	Tabletas 250 mg
<i>Dosis recomendada</i>	800 mg c/8 h, 1 o 2 h después de los alimentos	600 mg c/12 h con alimentos: días 1-2, 300 mg c/12 h; días 3-5, 400 mg c/12 h; días 6-13, 500 mg c/12 h; día 14, 600 mg c/12 h	600 mg c/8 h con los alimentos; si se usa con ritonavir la administración debe ser c/12 h	1 200 mg c/8 h con los alimentos	750 mg c/8 h con los alimentos; recomendado como terapéutica inicial con 2 INTI
<i>Absorción</i>	65%	No determinada	4% errática	No determinada	20-80%
<i>Vida media en suero</i>	1.5-2 h	3-5 h	1-2 h	1-2 h	3.5-5 h
<i>Metabolismo</i>	Citocromo P450 3 ^a 4	Citocromo P450 3 ^a 4 > 2 día 6	Citocromo P450 3 ^a 4	Citocromo P450 3 ^a 4	Citocromo P450 3 ^a 4
<i>Almacenamiento</i>	Temperatura ambiente	Refrigeración para las cápsulas, ideal para la solución oral (dura 30 días sin refrigerar)	Temperatura ambiente	Refrigerar o mantener a temperatura ambiente hasta tres meses	Temperatura ambiente
<i>Efectos secundarios</i>	Litiasis renal, intolerancia gástrica, náuseas, cefalea, astenia, visión borrosa, mareo, exantema, sabor metálico; bilirrubina indirecta alta, hiperglucemia y trombocitopenia	Intolerancia gástrica, diarrea, parestesias (alrededor de la boca y en extremidades), astenia, alteración en la percepción del sabor; hepatitis, elevación de triglicéridos >200%, elevación de ácido úrico e hiperglucemia	Intolerancia gástrica, náuseas, diarrea, elevación de transaminasas e hiperglucemia	Intolerancia gástrica, náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, cefalea, elevación de transaminasas e hiperglucemia	Diarrea, hiperglucemia
<i>Interacción con otros fármacos</i>	Inhibe la actividad del citocromo P450 (menos que ritonavir); está contraindicado usar con: terfenadina, astemizol, cisaprida, triazolam, midazolam, derivados de ergotamina; ketoconazol y delaviridina aumentan los niveles de indinavir; rifabutina, rifampicina, jugo de toronja y nevirapina los reducen; la ddl disminuye la absorción, a menos que se espacie la toma cuando menos 2 h; se recomienda no usar rifampicina	Potente inhibidor de la actividad del citocromo P450; las siguientes están contraindicadas con ritonavir: amiodarona, astemizol, bepridil, bupropión, cisaprida, clorazepato, clozapina, diazepam, encainida, estazolam, flecainida, flurazepam, meperidina, midazolam, piroxicam, propoxifeno, propafenona, quinidina, rifabutina, terfenadina, triazolam, zolpidem, derivados de ergotamina; la ddl debe espaciarse cuando menos 2 h; aumenta los niveles de claritromicina y desipramina, y disminuye los de etinil estradiol, teofilina, sulfametoxazol y AZT	Inhibe la actividad del citocromo P450; los fármacos que aumentan los niveles de saquinavir son ketoconazol, jugo de toronja, nelfinavir y delaviridina; rifampicina, rifabutina y posiblemente DFH, dexametasona, carbamazepina y nevirapina lo disminuyen; se contraindica su uso con terfenadina, astemizol, cisaprida, derivados de ergotamina, triazolam y midazolam	Inhibe la actividad del citocromo P450; los fármacos que aumentan los niveles de saquinavir son ketoconazol, jugo de toronja, nelfinavir y delaviridina y los que lo disminuyen son rifampicina, rifabutina y posiblemente DFH, dexametasona, carbamacepina y nevirapina; se contraindica su uso con terfenadina, astemizol, cisaprida, derivados de ergotamina, triazolam y midazolam	Inhibe la actividad del citocromo P450 (menos que ritonavir); los niveles de nelfinavir son reducidos por rifampicina y rifabutina; está contraindicado su uso con triazolam, midazolam, derivados de ergotamina, terfenadina, astemizol, cisaprida; nelfinavir aumenta los niveles de rifabutina, saquinavir e indinavir; no se recomienda usar en forma conjunta con rifampicina

INTI, inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa.

Es importante anotar que no se deben efectuar conductas terapéuticas de cambio con una sola determinación de carga viral o CD4⁺, sino que es aconsejable repetir el estudio para corroborar los datos que sugieran falla.

Las opciones para cambiar tratamiento dependen de que haya toxicidad o falla terapéutica. En el primer caso puede cambiarse a un solo antirretroviral; por ejemplo,

No se deben efectuar conductas terapéuticas de cambio con una sola determinación de carga viral o CD4⁺, sino repetir el estudio para corroborar los datos que sugieran falla

Cuadro 212-10. Nuevos tratamientos y combinaciones

<i>Abacavir (1592U89)</i>	Potente INTI que puede administrarse dos veces al día. Estudios en fase I/II dieron por resultado reducción de 1.5-2.0 logm a las 12 semanas. Se ha evaluado en asociación con AZT y amprenavir con resultados alentadores. Reacciones de hipersensibilidad en 3% de los pacientes (fiebre, náuseas, malestar con exantema o sin éste). Si se presentan, no reintentar la administración, pues se ha asociado a muerte.
<i>Amprenavir (141W94)</i>	Similar a otros IP. Sensible contra cepas resistentes y sensibles a AZT. Dosis de 300-900 mg dos veces al día redujeron 0.6-1.7 log ₁₀ . Los CD4 aumentaron de 35 a 114. En uso conjunto con AZT y 3TC hubo reducción de 2.0-2.83 log ₁₀ a las 12 semanas. Exantema como efecto colateral más frecuente, incluido el síndrome de Stevens-Johnson.
<i>Hidroxiurea en combinación con ddI y d4T</i>	La hidroxiurea inhibe la reductasa de ribonucleótidos del huésped, por lo que potencialmente aumenta la entrada de análogos de nucleósidos. Como resultado de disminución de la actividad celular que produce la hidroxiurea se ha especulado que disminuye la replicación viral. El estudio más grande incluyó 142 individuos, con incrementos mayores de CD4 en los sujetos que no recibieron el fármaco (+91 vs +10) y reducción de carga viral de 1.9 log ₁₀ en el grupo con hidroxiurea vs 1.6 log ₁₀ en el grupo sin el medicamento. Aún debe considerarse experimental.
<i>ABT-378</i>	IP potente contra cepas resistentes a otros IP <i>in vitro</i> . El ritonavir aumenta los niveles de ABT-378 en forma importante.
<i>DMP-450</i>	IP en desarrollo.
<i>PIU-140690</i>	IP no peptídico.
<i>MKC-442</i>	Nucleósido con mecanismo de acción similar a los INTI.
<i>Adefovir-dipivoxil</i>	Nucleótido con actividad antiviral de amplio espectro.
<i>Bis-POC PMPA</i>	Nucleótido con buena actividad en infección por SIV.
<i>FTC</i>	Nucleósido. Actividad 1 a 10 veces mayor que lamivudina vs VIH-1.
<i>1-20</i>	Inhibidor de la fusión de membranas mediada por gp41.

INTI, inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (reversa); SIV, *simian immunodeficiency virus* (virus de la inmunodeficiencia de los simios); IP, inhibidor de la proteasa.

Además de la falta de apego al tratamiento, se agrega una característica virológica para hacer fracasar la terapéutica; esto es, la capacidad de variación del VIH, la cual lo facultó para adquirir resistencia

Las técnicas para evaluar resistencia aún son inaccesibles en la clínica, pero es altamente probable que su uso se generalice y sean factor importante al decidir iniciar, cambiar o suspender el tratamiento

en pacientes que muestren toxicidad por AZT se hace a d4T. La conducta terapéutica es diferente si el cambio es por falla, por lo que es recomendable cambiar al menos dos de los tres fármacos usados considerando las posibles resistencias cruzadas, e incluso habrá que planear sustituir las tres opciones. Esta decisión es realmente difícil debido a los pocos mecanismos de acción en los cuales se fundamenta la terapéutica anti-VIH, y más ante la emergencia de multiresistencia, que seguramente será un problema futuro. Los cambios más comunes consisten en usar dos nuevos INTI y un inhibidor de proteasa (IP) o INNTI; dos IP con uno o dos INTI, o un IP combinado con un INNTI.

Además de la falta de apego al tratamiento se suma una característica virológica para hacer fracasar la terapéutica, es decir, la capacidad de variación del VIH, la cual lo facultó para adquirir resistencia. La variación viral ocurre por mutación puntual o por recombinación. La mutación ocurre por el mecanismo de sustitución, o el de inserción o delección de pares de bases. En la recombinación, la transcriptasa inversa, que debe transferir una tira de DNA en crecimiento de un templado a otro (paso que debe ocurrir dos veces para generar los *long terminal repeats* o LTR del DNA viral) está muy expuesta a errores que dan por resultado un virus diferente al original. Además de que estos cambios son causa de gran variación genética entre virus de un paciente a otro, o de que la población infectante de un paciente consista en una "mezcla" genética de virus, también confieren al virus la capacidad de resistir a los agentes antivirales.

Se habla de resistencia cuando se compara la sensibilidad de un virus problema con la de un virus silvestre de referencia. La resistencia es genotípica cuando cambió la secuencia de aminoácidos del genoma viral con referencia a un codón específico respecto del virus silvestre. Se menciona resistencia fenotípica *in vitro* cuando el virus crece en presencia de concentraciones del agente antirretroviral, que si son inhibitorias para la cepa de referencia; por último, resistencia fenotípica *in vivo* se refiere a la presencia de carga viral elevada en el paciente, pese al antirretroviral. Las técnicas para evaluar resistencia aún son inaccesibles en la clínica, pero es altamente probable que su uso se generalice y sean factor importante al decidir iniciar, cambiar o suspender un tratamiento.

PROFILAXIS

No ha sido fácil poner en práctica políticas de educación para la salud, y hasta el momento las únicas viables para abatir los alarmantes incrementos en la incidencia de esta enfermedad son las relacionadas con sexo seguro, debido a que la epidemia se ha asociado a conductas sexuales. El riesgo de transmisión por vía sexual en la población heterosexual que mantiene relaciones sexuales sin protección es de 3.6% por año, en tanto que en la población homosexual y bisexual el riesgo de contraer la infección es de 12% por año cuando se usa condón y de 47% por año si no se usa protección. Dado que se requieren cambios en la conducta sexual, es imperativo que la sociedad disponga de suficientes medios para que se discutan estos temas con el fin de que no haya la mínima desinformación. Esto último puede considerarse la principal causa de contagio en la actualidad, ya que las relaciones heterosexuales representan 70% de los nuevos casos de infección, dejando en menor porcentaje a las categorías de homosexuales, usuarios de drogas intravenosas, hemofílicos, etc. Los grupos de polos opuestos de la sociedad han limitado la promoción del uso del condón, hasta el momento la única acción preventiva que ha demostrado eficacia.

Recientemente se informó que en adolescentes con libre acceso al condón no se acortó la edad de la primera relación sexual ni aumentó la proporción de jóvenes que practicaban relaciones sexuales. Una práctica de profilaxis recomendada en Estados Unidos consiste en detectar infecciones de transmisión sexual (ITS) en los pacientes ya conocidos como portadores de VIH. Esto permite instituir tratamiento oportuno a esa población, lo que limitará potencialmente la diseminación de la infección por VIH, dado que la presencia de ITS se asocia significativamente a la posibilidad de contraer infección por el VIH. Además, es fácil detectar a los pacientes con VIH que padezcan alguna enfermedad de transmisión sexual, debido a que por lo regular acuden a consulta; también es cierta la lógica de que hay muchos menos pacientes con VIH que aquellos con potencial para contraer la enfermedad. El control de las ITS ha demostrado ser una medida eficaz para disminuir la adquisición de infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Accidentes en trabajadores de la salud

En cualquier sitio donde se atienda a pacientes deben llevarse a cabo precauciones universales para disminuir la posibilidad de contagio. En caso de que algún trabajador de la salud tenga accidentes de trabajo mientras atiende pacientes con infección por el VIH, la institución tiene la obligación de proporcionar medios de diagnóstico y tratamiento tendientes a descartar la posibilidad de haber contraído la infección por este medio. Inmediatamente después de ocurrido el accidente deberá determinarse el grado de exposición, que incluye el tipo de sustancia corporal a la cual fue expuesto, la vía de exposición y la gravedad de la misma.

La exposición a sangre, líquidos corporales contaminados con sangre y otros líquidos potencialmente infectantes (semen, secreciones vaginales, líquidos cefalorraquídeo, pleural, peritoneal, pericárdico, sinovial y amniótico) o tejidos a través de inoculación percutánea o contacto estrecho con mucosas son eventos que ameritan evaluación por el riesgo de transmisión. Asimismo, cualquier accidente en laboratorios de investigación donde se trabaje con VIH deberá atenderse de inmediato. En las primeras 24 a 48 horas del incidente debe realizarse una prueba ELISA contra VIH, que se tendrá como basal, la cual se repetirá a las seis y 12 semanas, y a los seis meses después de ocurrido el accidente.

Debido a que se ha informado de casos de seroconversión hasta nueve meses después, algunos autores recomiendan repetir la serología al año de ocurrido el accidente. También se han mencionado factores de riesgo de contraer infección por VIH por esta vía, los cuales incluyen que el paciente se encuentre en estado terminal, que la punción infectante haya sido profunda (> 3 mm), que la aguja sea hueca (más posibilidad de que tenga sangre contaminada), evidencia inequívoca de sangre del paciente y que el procedimiento haya incluido punción arterial o venosa directa.

No ha sido fácil poner en práctica políticas de educación para la salud debido a que la epidemia se ha relacionado con conductas sexuales, lo cual explica el intenso impacto social por esta enfermedad

En cualquier sitio donde se atienda a pacientes deben llevarse a cabo precauciones universales para disminuir la posibilidad de contagio. Si algún trabajador de la salud tuviera accidentes de trabajo mientras atiende pacientes con infección por el VIH, la institución tiene la obligación de proporcionar medios de diagnóstico y tratamiento que descarten la posibilidad de contraer la infección por este medio

La terapéutica recomendada en caso de exposición de bajo riesgo es AZT (200 mg c/8 h, PO), asociada a lamivudina (150 mg c/12 h) durante un mes; en caso de que se considere que hay alto riesgo de infección se recomienda añadir indinavir (800 mg c/8 h) o nelfinavir (750 mg c/8 h)

Después de estimar el riesgo se deberán decidir los pros y los contras de administrar tratamiento profiláctico, el cual ha demostrado en forma empírica que disminuye la posibilidad de contagio. La terapéutica recomendada en caso de exposición de bajo riesgo es AZT (200 mg c/8 h, PO), asociada a lamivudina (150 mg c/12 h) durante un mes. Si se considera que hay alto riesgo de infección se recomienda añadir indinavir (800 mg c/8 h) o nelfinavir (750 mg c/8 h). Estudios experimentales han demostrado que es necesario iniciar esta terapéutica en las primeras 24 horas de ocurrido el accidente.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Balter M. HIV incidence: "More serious than we imagined". *Science* 1998;280:1864.
- Casanova CL, Cedillo RR, Garduño G, Muñoz HO. Comparación de 2 tinciones en la detección de *Pneumocystis carinii*. *Rev Invest Clin* 1996;48:443-7.
- Casanova CL, Ruiz-Ordaz I. *Histoplasma capsulatum* en sangre periférica de pacientes con SIDA: Informe de cuatro casos con elevación de deshidrogenasa láctica. *Rev Invest Clin* 1993;45:67-70.
- Centers for Disease Control and Prevention. Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection and guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* 1998; 47 (No.RR-5):1-83.
- Centers for Disease Control and Prevention. HIV prevention through early detection and treatment of other sexually transmitted diseases-United States. *MMWR* 1998;47(No.RR-12):1-24.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998;47:(No.RR-20):1-59.
- Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service Guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 1998;47:(No RR-7): 1-33.
- Cullen BR. HIV-1 auxiliary proteins: Making connections in a dying cell. *Nature* 1998;93:685-92.
- Chaulk CP, Kazandjian VA. Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis. Consensus statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *JAMA* 1998;279:943-8.
- Emerman M, Malim MH. HIV-1 regulatory/accessory genes: Keys to unraveling viral and host cell biology. *Science* 1998;280:1880-4.
- Finzi D, Siliciano RF. Viral dynamics in HIV-1 infection. *Cell* 1998;93:665-71.
- Grosskurth H, Mosha F, Todd J, et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: A randomized controlled trial. *Lancet* 1995;346:530-6.
- Hammer SM, Yeni P. Antiretroviral therapy: Where are we? *AIDS* 1998;12(suppl A):S181-8.
- Havlik DV, Lange JMA. New antiretrovirals and new combinations. *AIDS* 1998;12(suppl A):S165-74.
- Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.
- Kavlick MF, Wyvill K, Yarchoan R, Mitsuya H. Emergence of multi-dideoxynucleoside-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants, viral sequence variation, and disease progression in patients receiving antiretroviral chemotherapy. *J Infect Dis* 1998; 98:1506-13.
- Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, Maxwell CL, Dodge WT, Wagner EH. Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med* 1996;334:701-6.
- Lebovics E, Thung SN, Schaffner F, et al. The liver in the acquired immunodeficiency syndrome: A clinical and histologic study. *Hepatology* 1985;5:293-8.
- Lefrère JJ, Roudot-Thoraval F, Mariotti M, et al. The risk of disease progression is determined during the first year of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1998; 177:1541-8.
- Littman DR. Chemokine receptors: Keys to AIDS pathogenesis. *Nature* 1998;93:677-80.
- McDermott DH, Zimmerman PA, Guignard F, Kleeberger CA, Leitman SF. The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Murphy PM. CCR5 promoter polymorphism and HIV-1 disease progression. *Lancet* 1998;352:866-70.
- Mellors J, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122:573-9.
- Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-54.
- Mellors JW, Rinaldo CW, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996;272:1167-70.
- Moore RD, Chaisson RE. Natural history of opportunistic disease in a HIV-infected urban cohort. *Ann Intern Med* 1996;124:633-42.

- Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bousa E, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1993;119:194-8.
- Parella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
- Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson JW. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342:268-72.
- Perrin L, Telenti A. HIV treatment failure: Testing for HIV resistance in clinical practice. *Science* 1998;280:1871-3.
- Phoolcharoen W. HIV/AIDS prevention in Thailand: success and challenges. *Science* 1998;280:1873-4.
- Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:384-91.
- Roger M. Influence of host genes on HIV-1 disease progression. *FASEB* 1998;12:625-32.
- Saksela K, Stevens C, Rubenstein P, Baltimore D. Human immunodeficiency virus type 1 mRNA expression in peripheral blood cells predicts disease progression independently of the number of CD4 + lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:1104-8.
- Sandler AS, Kaplan LD. Diagnosis and management of systemic non-Hodgkin's lymphoma in HIV disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:1111-24.
- Sinico A, Fora R, Raiteri R, et al. Is the clinical course of HIV-1 changing? Cohort study. *Br Med J* 1997;314:1232-7.
- Vidal R, Martín-Casabona N, Juan A, et al. Incidence and significance of acid-fast bacilli in sputum smears at the end of antituberculous treatment. *Chest* 1996;109:1562-5.
- Virelizier JL. Alternative, cytokine-mediated host defense mechanisms against HIV infection: the concept of self-limitation on HIV replication. *AIDS* 1998;12(suppl A):S141-6.
- Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995;373:117-22.
- Wyatt R, Sodroski J. The HIV-1 envelope glycoproteins: Fusogens, antigens, and immunogens. *Science* 1998;280:1884-8.

213 ■ Infecciones por citomegalovirus

*Eduardo Mateos García
jesús E. Gaytán Martínez*

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus es un acontecimiento común en el hombre, aunque sin morbilidad ni mortalidad importantes, ya que el virus rara vez causa enfermedad en sujetos inmunocompetentes. Las infecciones graves por citomegalovirus casi siempre son congénitas u ocurren durante inmunosupresión grave, como en pacientes con SIDA, en receptores de trasplante de órganos o de médula ósea. La enfermedad por citomegalovirus afecta cualquier órgano, pero es más frecuente en ojos, cerebro, pulmones, tracto gastrointestinal, hígado y glándulas suprarrenales. El citomegalovirus, nombrado así por Weller y colaboradores en 1960, es cosmopolita y ubicuo en el hombre y en animales infectados. Una vez que infecta un organismo permanece latente en células de diversos tejidos (se encuentra en células mononucleares y polimorfonucleares), por lo que la infección primaria de ordinario va seguida de infección persistente o recurrente.

Las infecciones graves por citomegalovirus casi siempre se presentan en casos de infección congénita o de inmunosupresión grave

AGENTE

Citomegalovirus es un agente con especificidad de especie y pertenece a la familia *Herpesviridae*. La partícula viral mide 120 a 200 nm de diámetro, consta de envoltura

y una cápside icosaédrica que contiene un "core" de ADN de doble cadena de 150×10^6 kDa, con más de 100 genes. Las técnicas de virología molecular sugieren que las diferentes cepas del virus se encuentran estrechamente relacionadas entre sí y con los virus del herpes simple tipos 1 y 2. Este virus se inactiva por diversas medidas físicas y químicas, que incluyen temperatura de 56°C o más durante 30 minutos, pH bajo y luz ultravioleta.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección aumenta con la edad, es más alta en países en vías de desarrollo y en estratos socioeconómicos bajos

En un huésped infectado el virus puede encontrarse en diversas muestras, como sangre, heces, orina, saliva, semen y secreciones cervicales y vaginales

Los resultados de la vigilancia seroepidemiológica muestran que la infección por citomegalovirus se encuentra en todas las poblaciones estudiadas. La prevalencia de la infección aumenta con la edad, es más alta en estratos socioeconómicos bajos (70% en la adolescencia) en países en vías de desarrollo, en comparación con lo observado en personas de nivel socioeconómico medio o alto (35%). La seropositividad se incrementa en sujetos que tienen el antecedente de haber padecido alguna enfermedad de transmisión sexual. La infección congénita por citomegalovirus es la causa principal de infección viral de este tipo, con una incidencia promedio de 0.4 a 2.3% de todos los nacidos vivos. En un huésped infectado el virus puede encontrarse en diversas muestras, como sangre, heces, orina, saliva, semen, secreciones cervicales y vaginales. Como el citomegalovirus es lábil, su diseminación requiere contacto estrecho y prolongado. El modo de transmisión es directo, por contacto de persona a persona, aunque es posible la transmisión por fómites.

PATOGENESIS

La historia natural de la infección por citomegalovirus consta de tres fases: la primera es una infección latente con carga viral baja, la segunda es la etapa de reactivación del virus en ausencia de síntomas y la tercera es la localización visceral acompañada de síntomas clínicos, que se caracteriza por una carga viral media o alta. Puesto que el virus se encuentra en el huésped en estado latente, se requiere alguna enfermedad o acción yatrogénica que induzca algún grado de inmunosupresión que involucre preferentemente las células T, para que el virus se active de nuevo y pueda ocasionar enfermedad. El citomegalovirus es un virus citopático capaz de inducir destrucción tisular; sin embargo, posee baja patogenicidad dado que su replicación es lenta y produce numerosas partículas defectuosas. Estas características hacen que los mecanismos inmunológicos del huésped puedan contener los efectos destructivos del virus, y limitar el daño y la disfunción orgánica en la mayor parte de los casos. Cuando este agente afecta un órgano, la respuesta inflamatoria se acompaña de citólisis y otros fenómenos aún no identificados que contribuyen al trastorno orgánico y a otras características de la enfermedad, como los fenómenos de vasculitis. El hallazgo histopatológico característico de la infección por citomegalovirus es la presencia de células citomegálicas o células con inclusiones intranucleares rodeadas de un halo claro, también conocidas como en "ojo de lechuza". La respuesta tisular es la de una inflamación inespecífica y ocasionalmente puede observarse reacción granulomatosa y formación de complejos de inmunidad.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Aunque la forma de presentación es muy variable, pueden identificarse cinco patrones básicos de infección por citomegalovirus:

La enfermedad congénita y perinatal por citomegalovirus puede ocurrir aun en ausencia de infección primaria durante el embarazo, ya que la madre pudo haber estado infectada desde meses o incluso años antes

1. *Infección asintomática.* Es la forma de presentación más común, la cual sólo se detecta de manera retrospectiva por elevación de títulos serológicos en muestras pareadas.
2. *Enfermedad congénita y perinatal por citomegalovirus.* Puede ocurrir aun en ausencia de infección primaria durante el embarazo, ya que la madre pudo haber estado infectada desde meses o incluso años antes, aunque en el último caso la

infección clínica es menos probable que cuando resulta de infección primaria. De esta manera, la presencia de anticuerpos maternos no previene la infección, aunque sí limita la gravedad del daño. La infección congénita ocurre en promedio en 1 % de todos los nacimientos, y de ellos sólo 10% presentan síntomas, como pérdida de la audición, coriorretinitis, retraso mental y otros déficit neurológicos que se desarrollan en 5 a 17% de los recién nacidos con infección asintomática. La infección sintomática se manifiesta con ictericia, hepatosplenomegalia y lesiones cutáneas hemorrágicas. El pronóstico es malo en los niños que han tenido este tipo de infección, y cerca de 90% tienen una o más anomalías ocasionadas por daño en el sistema nervioso central o en órganos de los sentidos. La coriorretinitis es el cuadro más común (20 a 40% de los recién nacidos sintomáticos).

3. **Infección por citomegalovirus en el huésped inmunocomprometido.** Es la forma con mayor morbimortalidad. Es más frecuente en casos de pacientes con SIDA, de los cuales 90 a 99% muestran infección previa por citomegalovirus. En receptores de trasplante, la infección puede presentarse como: a) infección primaria que ocurre cuando un paciente seronegativo para citomegalovirus recibe un injerto o se trasfunde con hemoderivados de un donador seropositivo; b) reactivación de infección por citomegalovirus cuando un receptor seropositivo recibe el órgano de un donador seronegativo y el virus latente se reactiva a causa de la inmunosupresión o del estímulo antigénico alogénico; c) superinfección que resulta de la replicación de una cepa nueva de citomegalovirus proveniente del órgano trasplantado o de transfusión sanguínea en un receptor seropositivo. En estos pacientes la enfermedad por citomegalovirus puede causar diversos trastornos en órganos y sistemas.
 - **Retinitis.** Para definir retinitis por citomegalovirus basta la observación de lesiones oftalmológicas típicas; no se requiere confirmación virológica.
 - **Neumonía.** Este cuadro difiere, dependiendo del tipo de pacientes. En aquellos con trasplante se requiere diagnosticar neumonía (cambios radiográficos, hipoxemia, o ambos), además de la detección de citomegalovirus en lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar en ausencia de otro agente infeccioso. En pacientes con infección por el VIH que cumplen con los requisitos señalados, el diagnóstico de neumonía es sólo de presunción, por lo que tal vez se requiera cuantificación del DNA viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR).
 - **Enfermedad gastrointestinal.** Se diagnostica por la presencia de síntomas gastrointestinales y demostración del citomegalovirus por histología o inmunohistoquímica en biopsias de lesiones macroscópicas del tracto gastrointestinal. En pacientes con infección por VIH se debe excluir la presencia de otro patógeno, y en ese caso se requerirá la demostración del virus por PCR o cultivo.
 - **Hepatitis y colangitis.** Para el diagnóstico se requiere: a) alteración de pruebas de la función hepática (elevación de al menos dos veces el valor normal); b) cambios histológicos compatibles con hepatitis, colangitis, o ambas; c) demostrar la presencia de citomegalovirus en biopsia hepática mediante cultivo, inmunohistoquímica, hibridación *in situ* o PCR. Estos criterios deben acompañarse de la exclusión de otras causas de hepatitis viral.
 - **Enfermedad neurológica.** El diagnóstico requiere de síntomas y signos de encefalitis, mielitis transversa u otros signos de enfermedad difusa del sistema nervioso central, y la detección de citomegalovirus en líquido cefalorraquídeo mediante PCR, cultivo o detección de antígeno.
4. **Transfusiones de hemoderivados.** Principalmente cuando se requieren grandes cantidades de sangre. Alrededor de 14% de los casos se infectan y 4% de ellos desarrollan síntomas.
5. **Infección por citomegalovirus en el huésped normal.** La infección normalmente es subclínica o se presenta como síndrome mononucleósico caracterizado por debilidad, fiebre de bajo grado, alteración leve de las pruebas de función hepática y linfocitosis con linfocitos atípicos. En estos pacientes la enfermedad por lo general es autolimitada; sin embargo, rara vez ocurren trastornos que afecten múltiples órganos, lo que en ocasiones puede manifestarse como infecciones fulminantes.

La infección por citomegalovirus que ocurre en el huésped inmunocomprometido es la forma de presentación con mayor morbimortalidad

Para el diagnóstico de hepatitis-colangitis se requiere alteración de las pruebas de función hepática, cambios histológicos y demostrar la presencia del virus

Otras entidades en las que parece estar implicado el citomegalovirus son el síndrome de Guillain-Barré y algunos casos de arteritis de células gigantes.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la infección por citomegalovirus es de gran importancia, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos en los que se requieren métodos rápidos y específicos. La selección apropiada de las medidas terapéuticas y preventivas depende del conocimiento de los métodos de diagnóstico disponibles. Aunque el virus puede observarse con microscopio electrónico, éste rara vez se emplea debido a que su sensibilidad se relaciona con el título de partículas infectantes (si el título es $\geq 10^6$ UI/ml la sensibilidad es de 95%; si es menor, la sensibilidad desciende hasta 25%).

Pruebas serológicas

La aparición de anticuerpos contra citomegalovirus durante el curso de la infección en individuos previamente negativos de ordinario indica infección primaria. El desarrollo de anticuerpos IgM contra citomegalovirus o el aumento de cuatro veces la concentración de IgG indica infección aguda. Estas pruebas pueden ser útiles para valorar a donadores y receptores de órganos en el periodo pretrasplante, y aunque ayudan a confirmar la infección primaria o secundaria por citomegalovirus, tienen graves limitaciones clínicas por su baja sensibilidad en pacientes inmunocomprometidos y porque en algunos pacientes se detecta IgM en casos de reactivación asintomática; además, pueden darse resultados falsos positivos en presencia de factor reumatoideo o de infección con otros virus del herpes.

Cultivos virales

El aislamiento del citomegalovirus mediante cultivo de tejidos o de secreciones corporales se ha considerado tradicionalmente como la "prueba de oro" para el diagnóstico, pero tiene algunas limitantes

El aislamiento de citomegalovirus mediante cultivo de tejidos o de secreciones corporales se ha considerado tradicionalmente como la "prueba de oro" para el diagnóstico, sin embargo, tiene algunas limitantes; el cultivo tradicional requiere una a dos semanas para conformar el efecto citopático sobre los cultivos celulares. El desarrollo de la prueba "shell vial" permite detectar al virus en corto tiempo (12 a 24 h). Este ensayo es sensible y rápido, aunque la sensibilidad disminuye en caso de cultivos de sangre debido a la toxicidad de los leucocitos para el virus y los fibroblastos empleados en los cultivos.

Diagnóstico histopatológico

Se basa en la observación de inclusiones intranucleares características; la sensibilidad y la especificidad se incrementan al complementarlas con inmunohistoquímica e hibridación *in situ*. Los resultados del examen citológico de muestras obtenidas por lavado bronquioalveolar pueden superar a los obtenidos por biopsia pulmonar, ya que las células afectadas por el citomegalovirus se recuperan fácilmente mediante el lavado.

Antigenemia

La antigenemia es un marcador de replicación activa del virus en la sangre

Es una de las técnicas de desarrollo más reciente y algunos autores sugieren que puede desplazar al cultivo como la prueba de oro para el diagnóstico de infección por citomegalovirus. En esta prueba se emplea un anticuerpo monoclonal dirigido contra una proteína estructural de 65 kD (pp65) para demostrar el antígeno de citomegalovirus en leucocitos de sangre periférica; la prueba puede ser positiva en periodos tan tempranos como una semana después del inicio de la enfermedad. La antigenemia es un marcador de replicación activa del virus en la sangre.

Amplificación de ácidos nucleicos

La reacción en cadena de la polimerasa se ha empleado como técnica diagnóstica de infección por citomegalovirus por su alta sensibilidad y especificidad para detectar

DNA viral; es similar al cultivo viral y a la antígenoemla en virtud de que una PCR positiva para el DNA de citomegalovirus es indicativa de replicación viral, pero no es diagnóstica de enfermedad por citomegalovirus. La transcriptasa inversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) tiene la ventaja de su especificidad para replicación viral activa debido a que su selectividad detecta transcritos virales de mRNA (RNA mensajero) en leucocitos periféricos. La detección de p2-microglobulina y de interleucina-2 soluble son inespecíficas para citomegalovirus, ya que en el primer caso únicamente se detecta infección por un virus linfotrópico e infección viral inespecífica en el segundo.

En los cuadros 213-1 y 213-2 se señalan los requisitos de la definición de caso y un resumen de criterios diagnósticos de infección por citomegalovirus.

TRATAMIENTO

El ganciclovir es el primer antiviral aprobado contra la infección por citomegalovirus. Es un nucleótido sintético relacionado con aciclovir; es viroestático y suprime la infección activa, pero no produce curación virológica. Está indicado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes inmunocomprometidos y es efectivo también en casos de colitis, esofagitis, hepatitis y encefalitis debida a citomegalovirus. Su utilidad incluye la neumonía de pacientes con SIDA y receptores de trasplantes. Una vez que se ha diagnosticado enfermedad por citomegalovirus en un paciente con SIDA el pronóstico empeora. La terapéutica inicial tiene duración de tres a seis semanas (inducción), dependiendo del órgano implicado; la de mantenimiento es de por vida en casos de retinitis o enfermedad neurológica; en sujetos inmunocompetentes con afectación multiorgánica es similar; sin embargo, no se aplica de primera instancia debido a la falta de sospecha diagnóstica. El foscarnet inhibe la polimerasa del DNA en los casos de virus del herpes humano, pero su uso está limitado a infecciones por citomegalovirus que no respondan al ganciclovir, ya que tiene toxicidad tanto en médula ósea como en el riñón, y se deposita en huesos, dientes y cartílagos.

El ganciclovir es el primer agente antiviral aprobado para el tratamiento de las infecciones por citomegalovirus

PREVENCIÓN

Entre los avances importantes sobre prevención de la enfermedad por citomegalovirus se incluye el uso de hemoderivados negativos para citomegalovirus, seleccionar donadores seronegativos para trasplante, inmunoprofilaxis pasiva con inmunoglobulina, empleo profiláctico de agentes antivirales e inmunización activa con vacuna para citomegalovirus, además de otras estrategias. El uso profiláctico de globulina hiperinmune reduce el riesgo de infección sintomática por citomegalovirus, pero no previene la infección; su eficacia es más notable durante situaciones de gran riesgo de infección primaria por citomegalovirus, como en el trasplante de médula ósea.

La profilaxis antiviral en receptores de trasplante reduce la incidencia de enfermedad grave por citomegalovirus, para lo cual se han empleado tanto aciclovir como ganciclovir. Otro método preventivo de enfermedad por citomegalovirus es la inmunización activa con vacuna Towne de virus vivos atenuados, la cual ha mostrado que es segura, eficaz, inmunogénica y de costo adecuado; aunque no evita la enfermedad, sí reduce la gravedad de los síntomas. Los candidatos para la vacuna son las mujeres seronegativas en edad fértil y los receptores seronegativos de trasplante de órganos.

Las medidas profilácticas incluyen el uso de hemoderivados negativos para citomegalovirus, donadores seronegativos para trasplante, profilaxis pasiva con inmunoglobulina, empleo profiláctico de agentes antivirales e inmunización activa

Cuadro 213-1. Definición de caso de enfermedad por citomegalovirus

Aislamiento de citomegalovirus en cultivo de tejidos
Identificación en tejidos por medios histológicos e histoquímicos
Identificación de antígenos específicos para citomegalovirus o DNA específico de citomegalovirus
Incremento de cuatro veces o más el título de anticuerpos contra citomegalovirus

Estos datos deben estar acompañados de un cuadro clínico que sugiera un paciente con predisposición para desarrollar la enfermedad.

Cuadro 213-2. Resumen de los criterios diagnósticos de infección por citomegalovirus

Cuadro clínico	Cultivo	Resultados			
		IgC	IgM	Citología	Antigvnemia
Infección congénita	++++ Positivo en las dos primeras semanas del nacimiento	+	±	+	-
Infección perinatal	++++ Negativo al nacimiento y positivo tres a cuatro semanas después	+	±	±	-
Sano	++	++++ Si se demuestra serocon- versión	+++	±	-
Inmunocomprometido	+	+	+	±	+++

Cuanto más alto sea el valor (+ a +++) mayor la utilidad diagnóstica; ±, posibilidad de falsos negativos o falsos positivos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Adler SP. Immunoprophylaxis against cytomegalovirus disease. *Scand J Infect Dis* 1995;99(suppl): 105-9.
- Bowen FE, Griffiths PD, Davey CC, Emery VC, Johnson MA. Lessons from the natural history of cytomegalovirus. *AIDS* 1996;10(suppl 1):S37-41.
- Crumpacker CS. Ganciclovir. *N Engl J Med* 1996;335:721-9.
- Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1997;24:52-6.
- Hardy WD. Lessons learned from HIV pathogenesis and therapy: implications for better management of cytomegalovirus disease. *AIDS* 1996;10(suppl 1):S31-S35.
- Kanj SS, Sharara AI, Clavien PA, Hamllton JD. Cytomegalovirus infection following liver transplantation: Review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;22:537-49.
- Katlama C. Consequences for the management of cytomegalovirus. *AIDS* 1996;10(suppl 1):S43-S4(>.
- Ljungman P, Plotkin SA. Workshop on cytomegalovirus disease; definitions, clinical severity scores, and new syndromes. *Scand J Infect Dis* 1995;9(suppl):87-9.
- Plotkin SA, Starr SE, Friedman HM, et al. Affect of Towne live virus vaccine on cytomegalovirus disease after renal transplant. A controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 114:525-31.
- Ridley HD. History of the cytomegalovirus. *South Med J* 1997;90:184-90.
- Rosenthal SL, Stanberry LR, Biro FM, et al. Seroprevalence of herpes virus types 1 and 2 and cytomegalovirus in adolescents. *Clin Infect Dis* 1997;24:135-9.

214 ■ Mononucleosis infecciosa

José Luis Fuentes-Alien
Ignacio Cavildo Bernal

DEFINICIÓN

La mononucleosis infecciosa clásica es la enfermedad linfoproliferativa autolimitada causada por el virus de Epstein-Barr (EBV); se caracteriza por fiebre, faringitis, linfa-

denopatía cervical, linfocitosis atípica y presencia de anticuerpos heterófilos. Esta infección se relaciona con el desarrollo de neoplasias (linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, lesiones linfopiteliales malignas de parótida y timomas). El síndrome de mononucleosis infecciosa o síndrome mononuclear, de características clínicas semejantes a la mononucleosis infecciosa, es resultado de la infección por diversos agentes distintos al EBV, principalmente citomegalovirus y *Toxoplasma gondii*; o bien como complejo sintomático asociado a la seroconversión debida a infección por el VIH, y en ocasiones como respuesta de hipersensibilidad secundaria a fenitoína. La infección por EBV se llamará mononucleosis infecciosa cuando esté presente el complejo sintomático descrito; los otros casos de infección por EBV cursan sin síntomas o con manifestaciones poco comunes, como encefalitis, hepatitis, etc. El complejo sintomático deberá definirse como síndrome mononuclear en tanto no se demuestre el EBV como agente causal.

EPIDEMIOLOGÍA

Los anticuerpos para el EBV se encuentran en todas las poblaciones estudiadas; en zonas tropicales aparecen a edad más temprana que en regiones industrializadas; la seropositividad en adultos es de 90 a 95%; la mayor frecuencia de seropositividad ocurre en la población de nivel socioeconómico más bajo. La infección en niños causa una enfermedad asintomática o faringitis leve; en cambio, la adquisición del virus en la edad adulta produce mononucleosis infecciosa en 30 a 45% de los infectados. La tasa anual de mononucleosis infecciosa es de 42.2 casos por 100 000 habitantes, con una incidencia mayor en el grupo de edad entre los 15 y los 24 años. En el estudio prospectivo de Sumaya y Ench, la tasa de seroconversión fue de 35% en los miembros de 78 familias que tuvieron un caso índice de mononucleosis infecciosa por EBV, con enfermedad sintomática en 55% de quienes tuvieron seroconversión. No se observa predominio estacional.

ETIOLOGÍA

El EBV es un virus del herpes humano ubicuo que infecta células epiteliales de nasofaringe, conductos parotídeos y cuello uterino, así como a los linfocitos B, además de la epidermis de sujetos inmunocomprometidos. Los huéspedes son el hombre y ciertos primates. La vía de transmisión del virus al parecer es la emisión de virus a partir de células del epitelio orofaríngeo y nasofaríngeo. El virus se recupera con facilidad de la saliva de la mayoría de las personas con infección activa, pero su transmisión requiere contacto íntimo. En cuanto una célula sufre la infección por el EBV se vuelve susceptible de cultivo continuo (célula transformada o immortalizada). Se han demostrado receptores para el EBV en linfocitos B y células epiteliales nasofaríngeas, y en menor proporción en los linfocitos no B y no T portadores de receptores de complemento (región del tercer componente del complemento, C3D, CR2 o CD21). Los antígenos nucleares de Epstein-Barr (*Epstein-Barr nuclear antigen*, EBNA) son detectables en el interior del núcleo de las células infectadas en término de 18 a 24 h después de su ingreso a los linfocitos B. Se han identificado seis componentes del EBNA, los cuales le confieren a la célula infectada el fenotipo de "transformada". Los linfocitos B immortalizados se cultivan *in vitro* indefinidamente y el EBV los induce a la producción policlonal de inmunoglobulinas.

CUADRO CLÍNICO

La infección por EBV ocurre por lo general de manera asintomática en la infancia temprana. La mononucleosis infecciosa clásica o típica es una enfermedad aguda caracterizada en forma clínica por dolor faríngeo, fiebre y linfadenopatía; serológicamente, por la aparición de anticuerpos heterófilos, y de manera hematológica por una leucoci-

Es la enfermedad linfoproliferativa autolimitada causada por el virus de Epstein-Barr, que se caracteriza por fiebre, faringitis, linfadenopatía cervical, linfocitosis atípica y presencia de anticuerpos heterófilos

Haber padecido mononucleosis infecciosa después de los 17 años incrementa seis veces la posibilidad de enfermar de esclerosis múltiple

En los niños, la infección causa una enfermedad asintomática o faringitis leve; en cambio, la adquisición del virus en la edad adulta produce mononucleosis infecciosa en 30 a 45% de los infectados

La infección por EBV ocurre por lo general de manera asintomática en la infancia temprana. La mononucleosis infecciosa clásica o típica es una enfermedad aguda caracterizada por dolor faríngeo, fiebre y linfadenopatía, así como por la aparición de anticuerpos heterófilos y por leucocitosis mononuclear con linfocitos atípicos

tosis mononuclear con linfocitos atípicos. El inicio puede ser súbito, pero a menudo hay un periodo prodrómico con escalofríos, sudación, hiporexia y malestar general; son comunes el dolor retroorbitario, mialgias y sensación de plenitud abdominal. En el cuadro 214-1 se muestran algunas diferencias relevantes de las características clínicas de la mononucleosis infecciosa, las cuales varían en relación con la edad del paciente.

La fiebre alcanza su nivel máximo por la noche (hasta 39°C) y suele resolverse en un periodo de 10 a 14 días. El exantema es macular, petequial, escarlatiniforme o urticárico; es más frecuente en los pacientes tratados con ampicilina, en cuyo caso se produce una erupción pruriginosa maculopapular. En un tercio de los pacientes se ha observado edema periorbitario. La adenopatía cervical es simétrica y la presentan 80 a 90% de los individuos, en tanto que la ictericia se observa en 5%. La esplenomegalia alcanza su tamaño máximo en la segunda semana de evolución, con regresión a los siete a 10 días posteriores. La recuperación completa se observa en plazo de unas cuantas semanas a dos meses. Se han vuelto a describir cuadros que hace 40 años ya se habían mencionado de sintomatología recurrente o prolongada de mononucleosis infecciosa, síndrome de mononucleosis crónica activa caracterizado por fiebre persistente o recurrente, faringitis, hepatitis, cefalea y depresión, acompañados de títulos altos del anticuerpo contra antígeno de la cápside viral (*viral capsid antigen*, VCA). Este síndrome debe considerarse sólo en pacientes con sintomatología que persiste por un año o más después de un cuadro de mononucleosis infecciosa.

COMPLICACIONES

Cuando los anticuerpos contra el antígeno de la cápside viral son indetectables, el paciente es susceptible a la infección por EBV

Cuando aparece anticuerpo IgM contra el antígeno de la cápside viral y no existe anticuerpo contra el antígeno nuclear del EBV o EBNA hay infección primaria. Un valor elevado o en ascenso del anticuerpo IgG contra el antígeno de la cápside viral y un anticuerpo negativo contra el EBNA después de al menos cuatro semanas de evolución también sugiere fuertemente infección primaria

La anemia hemolítica autoinmunitaria ocurre en 0.5 a 3 % de los pacientes con mononucleosis infecciosa y aglutininas frías, casi siempre de clase IgM; aparece clínicamente durante la segunda a tercera semana de la enfermedad y permanece durante uno a dos meses. Se ha descrito un síndrome hemofagocítico tanto en la infección aguda como en la crónica. La infiltración linfocítica de la cápsula, las trabéculas y las paredes vasculares del bazo, con crecimiento rápido del órgano, predispone a rotura esplénica, complicación rara que suele manifestarse en la segunda a tercera semana de evolución, pero puede ser el primer signo de la enfermedad. Las complicaciones neurológicas ocurren en menos de 1% de los casos y se manifiestan como encefalitis, meningitis, mielitis, afección de nervios craneales, psicosis o hemiplejía; 85% de los pacientes con complicaciones neurológicas se recuperan por completo. Las enzimas hepáticas se encuentran elevadas en 80 a 90% de los casos. En 6% hay alteraciones electrocardiográficas, sobre todo del segmento ST. La muerte por mononucleosis infecciosa es extraordinariamente rara y puede deberse a rotura esplénica (23%), infecciones oportunistas (29%), hepatitis fulminante (29%), meningoencefalitis (29%), obstrucción de vías aéreas y cardiopatía (10%, por arritmias).

Cuadro 214-1. Diferencias en la frecuencia de algunas características clínicas de la mononucleosis infecciosa

Síntoma o signo	Edades (en porcentaje)		
	Menores de 4 años	de 4 a 16 años	Adultos
Fiebre	90	80	76
Linfadenopatía	90	90	94
Faringitis	65	65	84
Esplenomegalia	80	50	52
Hepatomegalia	60	30	12
Síntomas respiratorios altos	50	15	nd
Ardor faríngeo	nd	nd	82
Exantema	35	15	~ 10
Exantema relacionado con ampicilina	nd	nd	90 ~ 100

nd, dato no disponible.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de mononucleosis infecciosa se establece con la tríada clásica de fiebre, faringitis y linfadenopatía; se apoya con la linfocitosis atípica (más de 10% de linfocitos T activados, grandes) y los anticuerpos heterófilos positivos sin que se requieran estudios adicionales. Sin embargo, debe mencionarse que las neoplasias hematológicas, la hepatitis, la amigdalitis primaria por herpes simple y el síndrome de Kawasaki pueden causar resultados falsos positivos. En 70% de los casos se encuentra linfocitosis absoluta o relativa (con 50% de leucocitos mononucleares), la cual alcanza su pico máximo en la segunda a tercera semana de la enfermedad, con cuentas de 60 a 70% de una leucocitosis de 12 000 a 18 000/mm³. La linfocitosis atípica es la característica de la enfermedad, pero no es patognomónica, dado que se puede encontrar en la infección por citomegalovirus, hepatitis viral, toxoplasmosis, rubéola, sarampión, infección aguda por VIH y en la reacción a fármacos, con las que debe hacerse el diagnóstico diferencial.

Los anticuerpos heterófilos, originalmente descritos por Paul y Bunnell como aglutininas de eritrocitos de carnero, están presentes en 90% de los casos hacia la tercera semana, y aunque son de clase IgM pueden permanecer positivos hasta los seis a nueve meses después de la infección aguda. Rara vez se necesita determinación de anticuerpos específicos para EBV, ya que 90% de los casos son heterófilos positivos; si las pruebas se realizan adecuadamente, habrá pocos resultados falsos positivos. Los anticuerpos IgM contra los antígenos de la cápside viral no se encuentran en la población general, de tal forma que su presencia es diagnóstico de infección aguda por EBV. Los anticuerpos IgG contra los antígenos de la cápside viral pueden permanecer elevados de por vida, por lo que sólo son de utilidad en encuestas epidemiológicas. Los anticuerpos contra el antígeno nuclear de Epstein-Barr aparecen tardíamente en el curso de la enfermedad y permanecen por toda la vida. Su aparición en un paciente previamente positivo para antígenos de la cápside viral y negativo para el EBNA demuestra infección reciente por el EBV.

El complejo de antígenos tempranos, constituido por el antígeno temprano difuso (EA-D), detectable en el núcleo y el citoplasma, y el antígeno temprano restringido (EA-R), que sólo se detecta en el citoplasma, sirve como marcador de infección a nivel celular. Alrededor de 70% de los pacientes con mononucleosis infecciosa forman anticuerpos para EA-D, que se relacionan con enfermedad grave y se encuentran en pacientes con carcinoma nasofaríngeo. Los anticuerpos contra el EA-R pueden ser útiles como indicadores de reactivación de la infección por el EBV en pacientes inmunosuprimidos y están presentes en títulos altos en pacientes con linfoma de Burkitt. El virus de Epstein-Barr puede cultivarse en 80 a 90% de los pacientes a partir de muestras de lavado orofaríngeo o de linfocitos circulantes.

Se considera que hubo infección previa (cuatro a seis meses hasta años antes) cuando aparecen anticuerpos contra el antígeno de la cápside y contra el EBNA. Puesto que 95% de los adultos tuvieron infección por el EBV, la mayoría tendrán anticuerpos contra el EBNA de la infección previa.

La presencia de anticuerpos contra EBNA y la elevación de anticuerpos contra el antígeno temprano, sugieren reactivación. Sin embargo, su presencia no confirma automáticamente que el estado actual del paciente se deba al EBV. Muchas personas sanas y sin síntomas tienen anticuerpos contra el antígeno temprano del EBV durante años.

TRATAMIENTO

No hay terapéutica antiviral específica contra el EBV y 95% de los pacientes se recuperan sin tratamiento específico, el cual es básicamente sintomático. El ardor faríngeo puede aliviarse con gargarismos con agua salada y estará indicado el acetaminofén como antipirético. No se ha demostrado fosforilación adecuada del aciclovir por la cinasa de timidina de las células infectadas por el EBV; las concentraciones de aciclovir que se alcanzan con las dosis acostumbradas no resultan inhibitorias para este virus, motivos por los cuales su indicación en mononucleosis infecciosa es controvertida; de cualquier manera, no está indicado en los casos de mononucleosis infecciosa no complicada.

Los informes de tratamiento con inmunoglobulina e interferón no son concluyentes y los ensayos clínicos con metronidazol, tinidazol, cimetidina y otros fármacos no han demostrado utilidad en la terapéutica de la mononucleosis infecciosa. Las indicaciones específicas para el uso de glucocorticoides en la mononucleosis infecciosa son los casos de obstrucción de las vías aéreas, anemia hemolítica y trombocitopenia; no se ha demostrado su utilidad en las complicaciones neurológicas de la enfermedad. Aun en casos leves de mononucleosis infecciosa se deben prohibir los deportes de contacto.

No hay terapéutica antiviral específica contra el EBV; 95% de los pacientes se recuperan sin tratamiento específico.

hasta por seis semanas, para evitar el riesgo de rotura esplénica; en los casos de esplenomegalia persistente, los pacientes deberán abstenerse de tales actividades hasta que el bazo haya regresado a sus dimensiones normales.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Andersson JP. Clinical aspects on Epstein-Barr virus infection. *Scand J Infect Dis* 1991;78(suppl):94-104.
- Hoagland RJ. The clinical manifestations of infectious mononucleosis; a report of two hundred cases. *Am J Med Sci* 1960;240:55-62.
- Mroczek EC, Weisenburger DD, Lipscomb Grierson H, Markin R, Purtillo DT. Fatal infectious mononucleosis and virus-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:53()-5.
- Sixbey JW, Lemon SM, Pagano JS. A second site for Epstein-Barr virus shedding: the uterine cervix. *Lancet* 1986;2:122-4.
- Wolf H, Haus M, Wilmes E. Persistence of Epstein-Barr virus in the parotid gland. *J Virol* 1984;51:795-8.

215 ■ Infección por virus del herpes simple

*Patricio Aparicio Soto
José Luis Fuentes-Alien*

DEFINICIÓN

La infección por alguno de los virus del herpes simple causa lesiones vesiculares y ulcerativas de piel o mucosas con periodos de latencia y reactivación; con menor frecuencia es motivo de encefalitis, y en sujetos inmunocomprometidos los cuadros son graves por afección multiorgánica.

ETIOLOGÍA

Los virus del herpes simple (HSV-1 y HSV-2) tienen DNA de doble cadena, miden 110 a 120 nm y tienen cuatro elementos estructurales fundamentales: envoltura externa, tegumento, nucleocápside y "core" interno constituido por el genoma viral. La homología de secuencias del DNA del genoma entre el HSV-1 y HSV-2 es cercana a 40%; a ello puede atribuirse la reactividad cruzada y otras semejanzas biológicas y clínicas.

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de la infección es mayor en mujeres que en varones debido a que la transmisión es más efectiva de varón a mujer que a la inversa. Además, el preservativo (condón) no es suficiente para evitar la transmisión del herpes genital, ya que ésta puede ocurrir por simple contacto con piel o mucosas, incluso si están íntegras y aparentemente sanas.

El hombre es el único reservorio natural del virus y no parece haber vector animal alguno. La infección por el HSV es cosmopolita. La prevalencia de la infección por HSV-1 se incrementó con la edad y es mayor en los niveles socioeconómicos bajos. Casi 90% de los adultos tienen anticuerpos contra HSV-1. Los dentistas, laboratoristas y el personal de unidades de cuidado respiratorio tienen mayor riesgo de infectarse por exposición profesional al virus. La prevalencia de anticuerpos contra HSV-2 se incrementó por las relaciones sexuales con múltiples parejas, especialmente las relaciones no protegidas. Puede haber autoinoculación a regiones vecinas a partir de infecciones genitales. La infección neonatal se adquiere durante el paso por el conducto del parto.

PATOGENESIS

El virus del herpes simple invade al huésped a través de piel y mucosas, estén o no lesionadas, y se replica en las células epiteliales en las cuales finalmente produce lisis; esto puede ser asintomático o causar la lesión clásica, que consiste en vesículas. Los ganglios linfáticos que drenan la región pueden afectarse, o mediante viremia la infección puede localizarse en múltiples órganos, incluyendo hígado, pulmón y sistema nervioso central. El HSV viaja con mayor frecuencia por los nervios sensitivos y se instala en las neuronas ganglionares, donde se mantiene en latencia por tiempo indefinido. En una reactivación, el virus regresa por la misma vía hacia el epitelio de piel o mucosas, donde tuvo lugar la infección inicial, y ocasiona nuevas lesiones.

Aunque se ha investigado ampliamente, no están aclarados los mecanismos que inducen al virus a la latencia ni los factores que lo reactivan, y muy probablemente estos últimos guarden relación con un estado de inmunodepresión, incluso transitorio. Durante la infección por uno de los virus del herpes simple se induce la producción de anticuerpos contra el virus infectante, los cuales al parecer protegen contra la infección por el otro virus del herpes simple, aunque sea parcialmente.

No están aclarados los mecanismos que inducen a la latencia del virus ni los factores que lo reactivan, y la reactivación tal vez se relacione con estados de inmunosupresión, incluso transitorios

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones primarias

La infección primaria por el HSV-1 frecuentemente es asintomática y ocurre durante la infancia, pero puede aparecer como gingivostomatitis o faringitis. El cuadro se caracteriza por fiebre, ardor y edema faríngeo, así como lesiones vesiculares en mucosa faríngea y oral que pueden extenderse a labios y mejillas, se ulceran e incrementan con rapidez; son dolorosas y se acompañan de halitosis. Duran 10 a 14 días aunque la adenopatía cervical pueda persistir por varias semanas. Las manifestaciones clínicas se deben al sitio anatómico infectado y al estado inmunológico del paciente. La infección primaria por lo general se acompaña de síntomas sistémicos de mayor duración y mayor tasa de complicaciones que los episodios recurrentes de la enfermedad.

La infección genital primaria es causada predominantemente por el virus del herpes simple 2, aunque el HSV-1 causa 10% de los casos. La frecuencia del herpes genital causado por el HSV-1 se ha incrementado por la generalización de los hábitos sexuales bucogenitales. La infección genital primaria por HSV-2 causa síntomas más graves y mayor tasa de recurrencia que el HSV-1; es más frecuente entre adolescentes y adultos jóvenes. Se caracteriza por fiebre, cefalea, malestar general, mialgias, dolor local, disuria, retención urinaria, escurrimiento uretral o vaginal y linfadenopatía regional.

Las lesiones características son bilaterales y pueden encontrarse en diferentes estadios, como vesículas, pústulas y úlceras eritematosas y dolorosas. El curso de la infección puede complicarse con meningitis aséptica. La infección anal y perianal de ordinario se adquiere por vía sexual, en cuyo caso se acompaña de proctitis ulcerativa, con dolor que se exagera a la defecación, tenesmo y exudado sanguinolento. A nivel anal y perianal se observan lesiones ulcerativas, que en pacientes inmunosuprimidos pueden ser muy grandes y afectar la mucosa rectal.

La mayor parte de las infecciones oculares primarias por herpes simple se presentan en adolescentes y adultos. La infección ocular primaria por HSV-1 consiste en queratoconjuntivitis, ya sea unilateral o bilateral, acompañada de vesículas en los párpados y piel circundante; en algunos casos la enfermedad puede ser mal interpretada como herpes zoster oftálmico. La infección ocular recurrente, que más a menudo es unilateral, puede presentarse como queratitis o como úlceras típicas dendríticas que resultan de la rotura de vesículas epiteliales pequeñas. Los ataques recurrentes pueden tardar semanas y aun meses. El compromiso progresivo del estroma corneal puede dar lugar a pérdida visual. Las formas más leves de enfermedad herpética recurrente incluyen vesículas en los párpados. El diagnóstico se establece mediante observación de las lesiones, en particular la imagen dendrítica de la córnea por un oftalmólogo con tinción de fluoresceína, o el frotis con técnica de Tzanck (ver más adelante).

La seroprevalencia de HSV-2 en poblaciones seleccionadas es como sigue: en São Paulo, Brasil, de 42% en embarazadas con bajos ingresos; de 31 % en embarazadas con ingresos medios; de 88% en mujeres VIH positivas; de 82% en mujeres HTLV-1 positivas; y de 54% en mujeres VIH y HTLV-1 positivas. En Perú es de 83% en pacientes de la clínica de ETS. En Colombia, en un estudio de control fue de 59.2% en mujeres contra 61.3% en varones

El primer episodio de herpes simple genital se caracteriza por lesiones bilaterales extensas que persisten por dos a seis semanas, lesiones a distancia y síntomas sistémicos como malestar, letargia, fiebre y linfadenopatía. Por otra parte, la piel de sujetos infectados libera virus infectantes aun durante periodos de remisión y con la piel intacta

La infección de la piel de la mano, denominada "panadizo", se caracteriza por edema, eritema y dolor de aparición brusca en el borde ungueal. Se adquiere por inoculación ocupacional o por contagio durante un cuadro de herpes oral o genital. La infección puede ser indistinguible de un proceso piógeno.

La infección por HSV-1 es una forma grave de encefalitis y es la causa más común de encefalitis esporádica fatal; por lo general afecta a individuos entre los cinco y los 30 años de edad, o bien a mayores de 50 años. La invasión al sistema nervioso central es resultado de la reactivación de un HSV que se mantenía latente en las neuronas ganglionares, con migración axonal a través del nervio olfatorio o el trigémino, sin que por lo general haya lesiones cutáneas activas, o bien se instala en tejido cerebral durante el curso de la viremia, ya sea primaria o secundaria.

La neurovirulencia del herpes simple parece ser una característica de ciertas cepas solamente, lo que al parecer radica en una región específica del genoma viral, tal vez codificada por el gen gamma 1 34. 5. La infección produce lesiones necroticohemorrágicas en lóbulos temporales y frontales. El cuadro clínico incluye fiebre moderada, cefalea, alteraciones del estado de alerta, conducta atípica (irritabilidad, agresividad, desinhibición), crisis convulsivas y alucinaciones olfatorias. El líquido cefalorraquídeo puede mostrar aspecto normal, o bien hemorrágico, con pleocitosis moderada, de ordinario mononuclear, con niveles de proteínas ligeramente elevados y glucosa en general normal. El electroencefalograma, la tomografía computada y la resonancia magnética son útiles para identificar el área cerebral afectada. El diagnóstico de certeza se establece mediante los datos de la biopsia cerebral, o al demostrar el DNA del virus en líquido cefalorraquídeo mediante técnica de PCR. La prontitud con que se establezca el diagnóstico de presunción es fundamental para iniciar oportunamente el tratamiento, cuya efectividad disminuye si se inicia en forma tardía (después de tres días) y en pacientes mayores de 30 años de edad.

La hepatitis por el HSV es poco frecuente y en general se relaciona con inmunocompromiso o embarazo. Es de curso grave, y la mortalidad es elevada sin tratamiento. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes inmunocomprometidos con alteraciones de las pruebas de función hepática, más aún si hay lesiones cutáneas que sugieran herpes diseminado, pero la enfermedad también se presenta sin lesiones cutáneas; en cualquier caso se requiere biopsia hepática para establecer el diagnóstico.

La esofagitis herpética del paciente inmunodeficiente se acompaña a veces de lesiones orales, pero es más común la localización esofágica pura; la manifestación principal es el dolor retrosternal a la deglución y el diagnóstico se establece mediante endoscopia, al observar lesiones ulcerosas que sangran con facilidad, lo que impide en ocasiones tomar biopsia de la lesión. Es común la infección múltiple por *Candida* o citomegalovirus.

DIAGNOSTICO

En lesiones de piel y mucosas son útiles los preparados en fresco teñidos con técnica de Giemsa o Wright (frotis de Tzanck), en los cuales se hace evidente la presencia de células gigantes multinucleadas o con inclusiones intranucleares, lesiones que se presentan en la infección tanto por el HSV como por el virus varicela-zoster. En un estudio de Papanicolaou cervicovaginal también se pueden ver inclusiones intranucleares. Las pruebas serológicas pueden ser útiles en las infecciones primarias, pero rara vez son de valor en las infecciones recurrentes. Incluyen neutralización, fijación de complemento, hemaglutinación pasiva e inmunofluorescencia indirecta (que por lo regular es la técnica más accesible en México), radioinmunoanálisis, inmunoanálisis enzimático, citólisis mediada por complemento y citólisis celular dependiente de anticuerpos.

Durante infecciones primarias se observa un incremento de cuatro veces o más de los títulos de la fase aguda y de convalecencia. La determinación de IgM en niños contra el virus del herpes simple ayuda al diagnóstico de herpes neonatal. Cuando el caso lo amerite y sea posible, se recomienda realizar el cultivo viral para establecer el diagnóstico de certeza.

En mujeres gestantes, la infección por herpes genital suele ser más grave, complicada por meningitis, hepatitis o enfermedad diseminada

La infección primaria durante el final del segundo y el tercer trimestres del embarazo se asocia a parto prematuro, menor crecimiento intrauterino y transmisión transplacentaria al feto

La infección primaria durante el primer trimestre del embarazo se asocia a mayor riesgo de aborto espontáneo

Las pruebas serológicas pueden ser útiles en las infecciones primarias, pero rara vez son de valor en las infecciones recurrentes

TRATAMIENTO

Un ataque primario de herpes simple oral en la infancia por lo regular no requiere tratamiento. En el herpes genital primario se recomienda aciclovir en dosis de 400 mg, PO, c/8 h por 10 días; los ataques recurrentes se tratan con las mismas dosis durante sólo cinco días. Cuando las recurrencias son muy frecuentes debe indicarse aciclovir en dosis de 400 mg/día por 12 meses o más, dependiendo de que continúen las recidivas. En la infección mucocutánea del paciente inmunocomprometido se recomiendan 5 mg/kg, IV (que deben administrarse en un tiempo no menor a una hora), c/8 h por siete días, en dosis total de 250 mg/m² de superficie corporal; o 200 mg, PO, cinco veces al día por 10 días. El tratamiento de elección de la encefalitis herpética también es con aciclovir en dosis de 10 mg/kg de peso, IV (administrar en un tiempo no menor a una hora), c/8 horas por 10 días; debe iniciarse tan pronto se tenga la sospecha clínica del padecimiento. En el herpes ocular está indicado aciclovir en ungüento oftálmico. A la fecha, ningún tratamiento erradica la infección herpética en forma definitiva ni tiene acción sobre los virus latentes.

Un ataque primario de herpes simple oral en la infancia por lo regular no requiere tratamiento

Para el herpes genital primario se recomienda aciclovir en dosis de 400 mg, PO, c/8 h por 10 días; los ataques recurrentes se tratan con las mismas dosis por sólo cinco días

PROFILAXIS

Deben enfatizarse las medidas preventivas en las actividades que representen contacto corporal o con secreciones. Es recomendable que el personal de salud utilice guantes y mascarillas durante actividades que conlleven este riesgo; el uso del preservativo ayuda a evitar la infección genital durante el coito; en la madre gestante a término con historia de herpes genital se valorará la necesidad de realizar cesárea si hay lesiones activas en el conducto del parto, por el riesgo elevado de infección neonatal encefálica o pulmonar.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Lycke E. The pathogenesis of the genital herpes simple virus infection. *Scand J Infect Dis* 1991;78(suppl): 7-14.
- Peterslund NA. Herpesvirus infection: An overview of the clinical manifestations. *Scand J Infect Dis* 1991;78(suppl): 15-20.
- Schomogyi M, Wald A, Corey L. Herpes simplex Virus-2 infection. An emerging disease? *Inf Dis Clin North Amer* 1998;12:47-51.
- Whitley RJ, Lakeman F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. *Clin Infect Dis* 1995;20:414-20.

216 ■ Herpes zoster

Ignacio Cavildo Bernal
José Luis Fuentes-Alien

DEFINICIÓN

El herpes zoster es una reactivación de la infección latente del virus varicela-zoster (VZV), caracterizada por dolor y lesiones vesiculares en la distribución de un dermatoma en presencia de una alteración de la inmunidad celular.

EPIDEMIOLOGÍA

El herpes zoster es una enfermedad de adultos, y sólo en 10% ocurre en personas menores de 20 años de edad y en menos de 5% en menores de 10 años. Afecta con

Casi la mitad de las personas mayores de 80 años de edad presentarán herpes zoster

mayor frecuencia a ancianos que a adultos jóvenes. La incidencia más alta informada es de 5 a 10 casos por 1 000 sujetos entre 60 y 80 años. La mayoría de los pacientes tiene historia de varicela en la infancia, principalmente en la edad escolar. La enfermedad es esporádica y por lo general no hay antecedente de contacto reciente con un enfermo de herpes zoster. El contacto (por inhalación) con el contenido de las vesículas de herpes zoster produce un cuadro de varicela en individuos susceptibles.

ETIOLOGÍA

Sólo los viriones cubiertos son infectantes y la diseminación de la infección se lleva a cabo por contacto directo de célula a célula después de la fusión de las membranas celulares

El virus varicela-zoster es un miembro de la familia *Herpesviridae* y la organización de su genoma es similar a la de otros virus del herpes. Tiene simetría icosaédrica y contiene DNA de doble cadena, con 125 pares de bases y una envoltura circundante. Se han identificado cinco familias de glucoproteínas (gp) que representan los marcadores primarios de inmunidad humoral y celular. El virus se puede neutralizar con anticuerpos monoclonales dirigidos contra gp1, gp2 y gp3. Sólo los viriones cubiertos son infectantes y la diseminación se lleva a cabo por contacto directo de célula a célula después de la fusión de las membranas celulares.

PATOGENIA

Al aumentar la edad o aparecer inmunocompromiso en el huésped, el VZV puede reactivarse y causar herpes zoster y neuralgia posherpética, pero el mecanismo que induce la reactivación no se ha descubierto

El VZV causa varicela durante la infección primaria, posteriormente entra en latencia en el tejido de nervios craneales o ganglios de raíces dorsales. Al aumentar la edad o aparecer inmunocompromiso en el huésped, el VZV puede reactivarse, y causar herpes zoster y neuralgia posherpética, pero no se ha descubierto el mecanismo que induce la reactivación. Durante el período de latencia, el DNA del virus varicela-zoster es extracromosómico o no integrado; tal vez su configuración sea celular o concatenada (terminoterminal). El virus puede afectar cualquier nervio sensorial del cuerpo; sin embargo, la enfermedad afecta con mayor frecuencia los ganglios torácicos y lumbares, en especial T3 a L3. El herpes zoster oftálmico se produce por la lesión de la rama oftálmica del nervio trigémino. Al reactivarse el VZV que se encontraba en estado latente en la raíz ganglionar dorsal viaja a través del nervio hasta la piel del dermatoma correspondiente e induce la formación de lesiones vesiculares. La distribución de las lesiones en la piel corresponde al área de inervación de una raíz ganglionar dorsal. Los datos histopatológicos son similares a los de la varicela, con inflamación aguda de los nervios y ganglios sensoriales, los que además pueden mostrar degeneración axonal y desmielinización; en las células del estrato córneo y de la dermis hay edema intercelular, degeneración en balón, células gigantes multinucleadas y cuerpos eosinofílicos de inclusión intranuclear; la acumulación de líquido se traduce en la formación de vesículas.

CUADRO CLÍNICO

El dolor quemante o urente es la primera manifestación de que aparecerán lesiones herpéticas

El dolor es el primer síntoma en el cuadro típico; puede ser profundo y lancinante o superficial y quemante; precede a la aparición de las vesículas en un día o dos y por lo regular no hay síntomas generales. La piel en el área del dolor es muy sensible al tacto; la lesión inicial es un eritema de color rojo profundo sobre el cual aparecen vesículas finas dispuestas en racimos; la aparición de las vesículas se asocia a disminución del dolor. Pueden aparecer nuevas vesículas en el transcurso de una semana, pero por lo regular se manifiestan en su totalidad durante los primeros días y evolucionan a costras para desaparecer en siete a 10 días. En los casos graves se afecta el dermatoma en su totalidad, y al secarse las lesiones quedan costras gruesas y rugosas que cuando se desprenden producen una gran cicatriz; sin embargo, en la mayor parte de los casos las costras se separan fácilmente y dejan una cicatriz leve. El zoster intercostal se acompaña de adenopatía axilar, en tanto que el oftálmico cursa con crecimientos y dolor de ganglios preauriculares. El zoster puede acompañarse de parálisis de la región u órgano afectado; por ejemplo, oftalmoplejía (III par craneal), parálisis o debilidad de la extre-

mldad (cervical o dorsolumbar), o bien del diafragma, y así sucesivamente. La afección de la rama sensorial del nervio facial con lesiones en el conducto auditivo y en la lengua constituye el síndrome de Ramsay-Hunt; se manifiesta por dolor y vesículas en el conducto auditivo externo, pérdida del gusto en los dos tercios interiores de la lengua y parálisis facial ipsolateral.

COMPLICACIONES

La neuralgia posherpética o dolor crónico asociado a zoster es la complicación más común de la infección por herpes zoster (25% de los pacientes); al parecer sólo ocurre en mayores de 50 años y se manifiesta como dolor que persiste por más de seis meses después de la fase eruptiva aguda. La incidencia del dolor crónico se incrementa con la edad. En ocasiones puede haber infección bacteriana agregada, con inflamación intensa de la dermis, que al sanar deja una cicatriz excavada. Las complicaciones localizadas en el sistema nervioso tienen gran importancia. Además de la neuralgia posherpética puede aparecer mielitis en pacientes inmunocompetentes, la cual se manifiesta por paraparesia, nivel sensitivo y disfunción de esfínteres, sobre todo vesical, unas semanas después del exantema. Para el diagnóstico resulta de utilidad la búsqueda de anticuerpos o del DNA viral mediante PCR del líquido cefalorraquídeo.

Otra manifestación de compromiso del sistema nervioso central es la encefalitis, que se manifiesta en forma similar a otras infecciones virales, pero de ordinario secundaria a herpes oftálmico, el cual ocasiona una arteritis cerebral granulomatosa (encefalitis de grandes vasos), en tanto que los pacientes con SIDA u otro inmunocompromiso pueden desarrollar una encefalitis de pequeños vasos, de aparición insidiosa y de evolución crónica que se manifiesta por hemiplejía, afasia y trastornos visuales que por lo general evolucionan a la muerte. Otras complicaciones neurológicas son la ventriculitis, en ocasiones necrosante, y la meningitis aséptica. La neumonía por zoster es rara. Otras complicaciones asociadas al herpes zoster son el síndrome de Guillain-Barré y la mielitis transversa. En sujetos con inmunodepresión pueden presentarse cuadros graves de neumonitis, hepatitis, meningoencefalitis, retinitis, encefalitis progresiva crónica y herpes zoster crónico o diseminado.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico es clínico y se establece por la presencia de lesiones vesiculares unilaterales agrupadas en racimos, con distribución por dermatomas. El frotis de las lesiones con técnica de Tzanck, en el que se observen células gigantes multinucleadas con cuerpos de inclusión intranucleares, sugiere la infección por virus de la familia herpes, pero no permite diferenciar entre ellos. El diagnóstico diferencial con infección por virus del herpes simple o virus Coxsackie deberá realizarse mediante cultivo viral o por el incremento de los títulos de anticuerpos contra el VZV entre las fases aguda y de convalecencia. Es útil la búsqueda de anticuerpos fluorescentes en frotis de raspado de la base de la lesión. Otras técnicas útiles para confirmar el diagnóstico son la reacción en cadena de la polimerasa, la búsqueda de anticuerpos por hemaglutinación de inmunoadherencia, de anticuerpos fluorescentes contra antígenos de membrana o la prueba de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA).

TRATAMIENTO

La terapéutica antiviral es más efectiva si se inicia en las primeras 72 horas de iniciado el cuadro clínico. En el huésped normal y en el inmunocomprometido con herpes zoster leve se recomienda aciclovir, un nucleótido análogo, en dosis de 800 mg cinco veces al día por siete a 10 días. En el herpes zoster grave (> 1 dermatoma, herpes del trigémino y herpes zoster diseminado) se recomiendan dosis de 10 a 12 mg/kg c/8 h por siete a 14 días, administrados en un lapso no menor de una hora. En el anciano se administran dosis de 7.5 mg/kg c/8 h, lo cual reduce la formación de nuevas lesiones, el dolor y las

La neuralgia posherpética o dolor crónico asociado a zoster es la complicación más común de la infección por herpes zoster (25% de los pacientes); al parecer sólo ocurre en mayores de 50 años y se manifiesta como dolor que persiste por más de seis meses después de la fase eruptiva aguda

Los pacientes con zoster oftálmico tienen el riesgo de sufrir opacidad de córnea

El diagnóstico es clínico y se establece por la presencia de lesiones vesiculares unilaterales agrupadas en racimos, con distribución por dermatomas

La terapéutica antiviral es más efectiva si se inicia en las primeras 72 horas de iniciado el cuadro clínico

disestesias, y tiene poco efecto sobre la neuralgia posherpética. El famciclovir, similar al aciclovir, se administra en dosis de 500 mg por vía oral c/8 h por siete días; se recomienda en sujetos menores de 50 años de edad. El tratamiento del dolor asociado a neuralgia posherpética incluye acetaminofén, opiáceos y esteroides, aunque se discute aún la conveniencia de su empleo. Está contraindicado usar aspirina por el riesgo de síndrome de Reye.

PROFILAXIS

Existe una vacuna de virus atenuados de la cepa OKA, indicada en niños mayores de 12 meses hasta 12 años de edad. Disminuye la probabilidad de que ocurra varicela natural, pero aún no hay certeza de que evite la aparición de herpes zoster en la edad adulta. Por tratarse de virus vivos atenuados, no debe administrarse a inmunodeficientes. En Estados Unidos se dispone de inmunoglobulina antiviral varicela-zoster, indicada para administrar a personas susceptibles que hayan estado en contacto con pacientes con varicela. En México es difícil de obtener.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Peterlund NA. Herpesvirus infection: an overview of the clinical manifestations. *Scand J Infect Dis* 1991;78(suppl): 15-20.
- Wood MJ. Herpes zoster and pain. *Scand J Infect Dis* 1991;78(suppl):53-61.
- Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahaliman R, Cohrs RJ. Medical progress: Neurologic complications of the reactivation of Varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000;342:635-45.

217 ■ Dengue

Alfonso Flores Sobrevilla
Patricio Aparicio Soto

DEFINICION

El dengue es una enfermedad febril en la que predominan las mialgias, el dolor óseo y el exantema. El dengue clásico es la forma autolimitada benigna de la enfermedad, en tanto que el dengue hemorrágico y el síndrome de choque por dengue son las formas más graves y potencialmente mortales.

ETIOLOGIA

El agente causal del dengue es un virus RNA del género *Flavivirus* con cuatro serotipos: DEN-1 a DEN-4

El agente causal del dengue es un virus RNA del género *Flavivirus* con cuatro serotipos clasificados como DEN-1 a DEN-4. Los cuatro serotipos del virus del dengue comparten entre sí y con otros 70 flavivirus epitopos comunes, dando origen a reacciones cruzadas en pruebas serológicas. El virus del dengue se transmite de persona a persona, exclusivamente, por la picadura de mosquitos de la familia *Aedes*. El vector más importante en América es la hembra hematófaga de *Aedes aegypti*, mosquito pequeño de colores blanco y negro, de hábitos peridomésticos y vuelos cortos; deposita sus huevecillos en recipientes que contienen agua estancada no cubierta. Los mosquitos adultos gustan descansar en las casas, donde se alimentan de sangre humana durante las horas de luz solar, con dos horarios de mayor actividad; es decir, las dos a tres horas poste-

riores al amanecer y las previas al anochecer. Otros vectores son *A. albopictus*, *A. triseriatus* y *A. mediovittatus*.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La fiebre del dengue es cosmopolita; se registran 100 millones de casos por año; es endémica en México y en la mayor parte de países americanos (excepto Canadá y Estados Unidos), así como en los países tropicales de Asia y África. A partir de reservorios naturales (primates inferiores de selvas tropicales), los mosquitos introducen el virus en comunidades rurales donde suele autocontenerse. De ahí, la enfermedad se disemina con modalidad epidémica cuando se conjuntan migraciones humanas y condiciones climáticas favorables para la crianza de mosquitos (incremento de índice de lluvias). Los brotes más importantes en América sucedieron en Cuba en 1981 y en Venezuela en 1984. Los brotes en México han ocurrido desde regiones bajas de los estados costeros hasta localidades situadas a 1 700 m sobre el nivel del mar. La tasa de infección en México es de 203 casos/100 000 habitantes, pero la seroprevalencia en regiones costeras del país es de 50% y llega hasta 65% en Mérida, Yuc. En México se han identificado casos de dengue producidos por todos los serotipos del virus. Durante el último decenio se presentaron casos aislados de dengue hemorrágico, más frecuentes en los últimos años, pero en 1997 el número de casos de dengue hemorrágico se incrementó de manera considerable (figs. 217-1 y 217-2).

La fiebre del dengue es cosmopolita; se registran 100 millones de casos por año; es endémica en México y en la mayor parte de países americanos

PATOGENIA

La infección primaria por el virus del dengue estimula una respuesta inicial de anticuerpos IgM (que persisten por ocho semanas), y uno a dos días después aparecen anticuerpos IgG en el suero (detectables por más de 40 años). Una segunda infección por un serotipo heterólogo provoca incremento extremadamente rápido de anticuerpos IgG que reaccionan en forma cruzada con el serotipo infectante y con el de la primera infección. Para que aparezca fiebre hemorrágica y el síndrome de choque por dengue se requieren niveles subneutralizantes de anticuerpos generados en una infección primaria o transmitidos de la madre al hijo; en el curso de una segunda infección por un virus heterotipo

Para que se presente fiebre hemorrágica y síndrome de choque por dengue se requieren niveles subneutralizantes de anticuerpos generados en una infección primaria o transmitidos de la madre al hijo

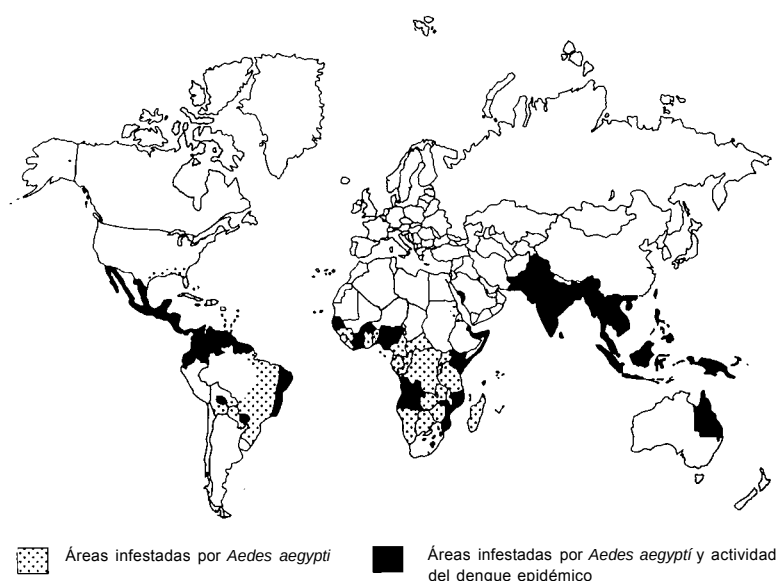


Fig. 217-1. Distribución mundial del dengue y de *Aedes aegypti* en 1998.

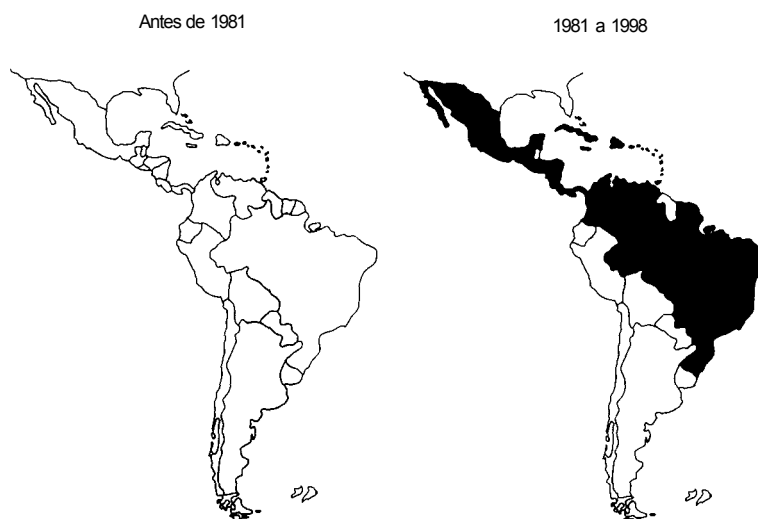


Fig. 217-2. Fiebre por dengue hemorrágico en América antes y después de 1981.

se forma un complejo inmunitario-infeccioso que facilita la entrada del virus a las células mononucleares poseedoras de un receptor Fe (monocitos y macrófagos): los virus incluidos en los complejos inmunitarios infectan las células Fe positivas en mucho mayor número que el virus del dengue por sí solo, fenómeno conocido como reforzamiento inmunitario. Sobreviene una reacción cruzada inducida por las células T de memoria, con proliferación de células T y reconocimiento de antígenos virales en los monocitos infectados por células T CD4+ y células T citotóxicas CD8+ (fenómeno denominado depuración inmunitaria).

La depuración inmunitaria, necesaria para la curación del paciente, también puede desencadenar una reacción deletérea de liberación de citocinas (interleucinas, factor de necrosis tumoral, factor activador de plaquetas, urocinasa), activar el sistema de complemento (C3a y C5s) y liberar histamina, interferón gamma y linfoxina. Las propiedades vasoactivas y procoagulantes de las citocinas liberadas están implicadas en el incremento de la permeabilidad capilar (que ocasiona hipoalbuminemia, derrame pleural e hipovolemia) y en la coagulopatía intravascular diseminada, alteraciones que conducen al estado de choque y a la diátesis hemorrágica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un periodo de incubación de dos a 14 días aparecen pródromos caracterizados por malestar, anorexia, conjuntivitis o coriza, y luego de 12 horas se manifiesta súbitamente fiebre con escalofríos, cefalea frontal intensa, dolor retroorbitario, mialgias y artralgia

El dengue clásico se manifiesta en individuos no inmunizados después de un periodo de incubación de dos a 14 días, con síntomas prodrómicos como malestar, anorexia, conjuntivitis leve o coriza; unas 12 h más tarde hay fiebre de inicio súbito con escalofríos, acompañada de cefalea frontal intensa, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias, dolor óseo y dolor intenso de espalda, sobre todo en la región lumbosacra. La fiebre suele ser no remitente y persiste por dos a 10 días; en ocasiones se presenta una curva febril bifásica. Durante los primeros días hay dolor abdominal y diarrea. En el primero o segundo día de evolución puede aparecer congestión facial transitoria, pero en el tercero a quinto es posible que se observe un exantema macular o maculopapular, sobre todo en tronco y extremidades, respetando palmas de las manos y plantas de los pies. Un hallazgo común es la linfadenopatía generalizada y dolorosa (fig. 217-3).

La definición de fiebre hemorrágica por dengue según la OMS requiere que estén presentes todos los criterios diagnósticos que se muestran en el cuadro 217-1. La definición de caso clínico del síndrome de choque por dengue incluye los cuatro criterios antes expuestos más la evidencia de falla circulatoria manifestada por pulso rápido y

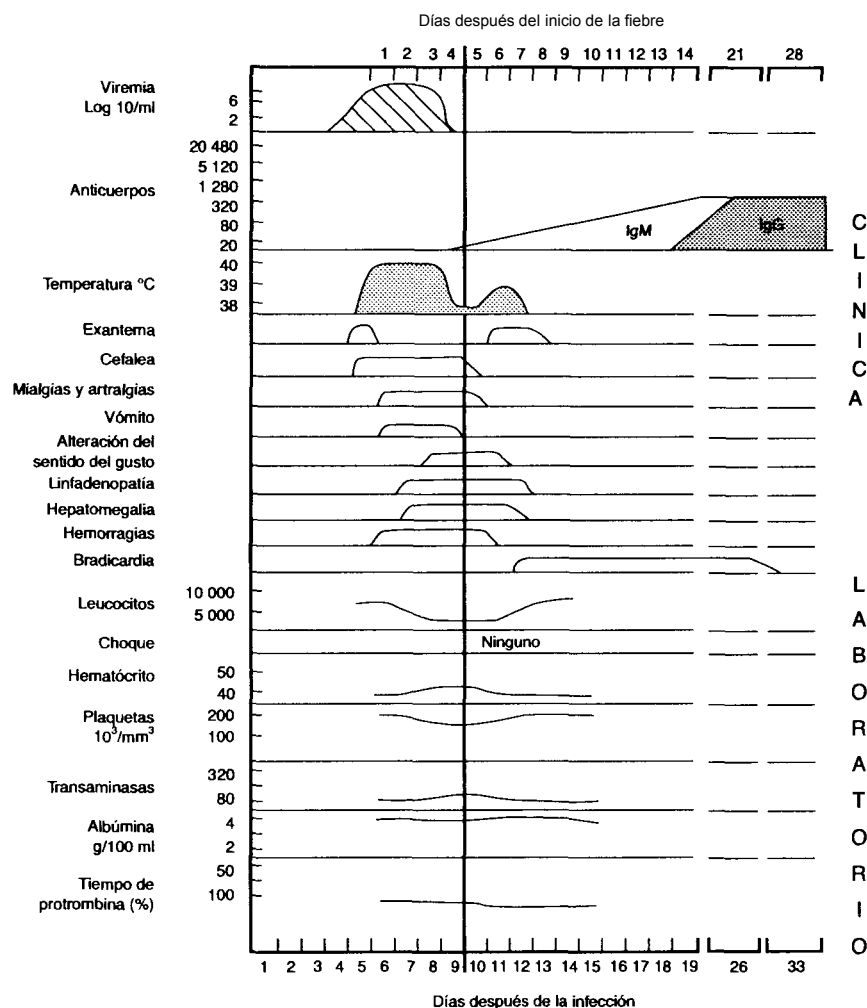


Fig. 217-3. Datos clínicos más frecuentes del dengue clásico.

débil, estrechamiento de la presión de pulso (tensión arterial diferencial de 20 mmHg o menos) o hipotensión arterial según los criterios para la edad, así como extremidades frías y confusión mental. En la epidemia de Cuba de 1981, los factores de riesgo para desarrollar dengue hemorrágico fueron preexistencia de anticuerpos para el virus del dengue, edad pediátrica, adulto femenino, raza blanca y enfermedades crónicas (anemia de células falciformes, asma bronquial y diabetes mellitus).

Cuadro 217-1. Criterios de la OMS para definición de dengue hemorrágico y síndrome de choque por dengue

1. Fiebre o antecedente reciente de fiebre
2. Manifestación hemorrágica que se demuestra por lo menos con uno de los siguientes datos:
 - a. Prueba positiva del torniquete
 - b. Petequias, equimosis o púrpura
 - c. Hemorragia en mucosas, en tracto gastrointestinal, en sitios de inyección u otras
3. Trombocitopenia ($100\,000/\text{mm}^3$ o menos)
4. Extravasación de plasma debida a incremento de la permeabilidad vascular, manifestada al menos por uno de los siguientes elementos:
 - a. Hematócrito de 20% por encima del promedio para esa edad y población
 - b. Disminución de 20% del hematócrito después del tratamiento
 - c. Signos asociados a extravasación de plasma (derrame pleural, ascitis o hipoproteinemia)

El dengue hemorrágico se clasifica como sigue:

Grado I. Fiebre y prueba del torniquete positiva

Grado II. Hemorragia espontánea (cutánea o en otra localización)

Grado III. Insuficiencia circulatoria manifestada por pulso rápido y débil, estrechamiento de la presión del pulso (diferencial de tensión arterial de 20 mmHg o menos), o hipotensión arterial, con piel fría y húmeda, y agitación

Grado IV. Choque profundo con presión arterial y pulsos imperceptibles

La gravedad del dengue hemorrágico se clasifica en cuatro grados: el III y el IV constituyen el síndrome de choque por dengue, en tanto que la presencia de trombocitopenia con hemoconcentración simultánea diferencia al dengue hemorrágico grados I y II del dengue clásico. El curso clínico diferente del dengue clásico y del dengue hemorrágico se manifiesta como deterioro súbito al tercer día o después, por lo general una vez que la fiebre disminuye. En tanto que en el dengue clásico en ese momento hay mejoría sintomática significativa, en el dengue hemorrágico ocurre deterioro clínico con ataque grave al estado general, alteraciones del estado de conciencia, dolor en la región hepática y abdominal con hepatosplenomegalia, vómito y actividad hemorrágica (equimosis, petequias, púrpura, sangrado del tracto digestivo, etc.), extravasación de líquidos (ascitis, derrame pleural) y datos de choque más síndrome de dificultad respiratoria (fig. 217-4).

El dengue de predominio visceral se manifiesta en formas clínicas graves de lesión de órganos internos, como encefalitis (crisis convulsivas, parálisis, alteraciones del estado de conciencia) o meningitis aséptica (cefalea, rigidez de nuca mínima o ausente, alteraciones inespecíficas del líquido cefalorraquídeo), miocarditis (falla cardíaca y arritmias), hepatitis (alteraciones neuropsiquiátricas y hemorrágicas), síndromes de Guillain-Barré, de Reye y urémo hemolítico; aparece después del inicio de la fiebre y puede haber daño de uno o de múltiples órganos; tal vez haya criterios de dengue hemorrágico grave, o no los haya. Para establecer, por ejemplo, el diagnóstico de encefalitis y no encefalopatía es necesario el aislamiento del virus del dengue en los

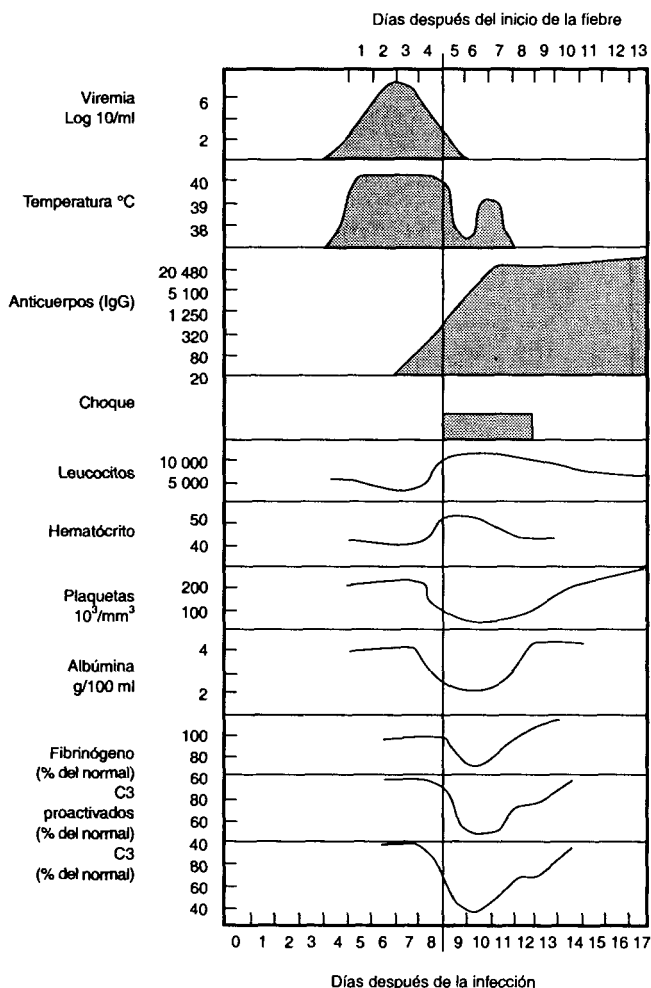


Fig. 217-4. Datos clínicos más comunes del dengue hemorrágico.

diferentes órganos dañados. Aunque se describe el dengue de predominio visceral como raro, es posible que al reconocer que el dengue puede producir cuadros de afección sistémica la búsqueda intencionada incremente la detección del problema.

DIAGNOSTICO

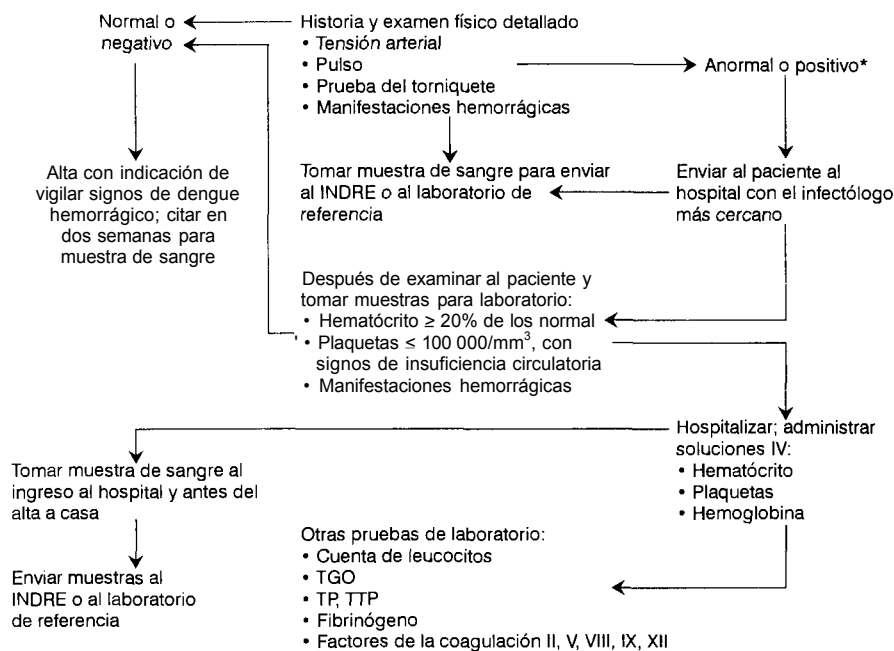
El diagnóstico de presunción del dengue se realiza con datos clínicos y datos serológicos (títulos de anticuerpos 1:280 por inhibición de la hemaglutinación o una prueba de IgM positiva mediante prueba ELISA). Para confirmación se requiere aislar el virus a partir de suero (o tejidos de necropsia), o elevación de cuatro veces los títulos de IgG o IgM en muestras seriadas con diferencia mínima de dos semanas, o demostración del antígeno del virus del dengue a partir de suero o tejidos de necropsia, o detección del ácido nucleico viral por reacción en cadena de la polimerasa.

El virus se cultiva y se determina su serotipo durante los primeros cinco días de la enfermedad, y la reacción en cadena de la polimerasa resulta positiva hasta los ocho días de iniciado el cuadro, en tanto que los anticuerpos IgM se detectan a partir del sexto día y hasta el día 30 de la enfermedad; los anticuerpos IgG aparecen algunos días después y pueden mantenerse toda la vida. Los títulos de anticuerpos 1:128 o menores en muestra única por la técnica de inhibición de la hemaglutinación determinan infección primaria, en tanto que títulos 1:2 560 o mayores determinan infección secundaria. En la figura 217-5 se ilustra el método diagnóstico y terapéutico del paciente con dengue.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe efectuarse diagnóstico diferencial de dengue clásico con todas las enfermedades febriles que cursen con exantema. Son muy frecuentes los cuadros de fiebre, cefalea y

Debe hacerse diagnóstico diferencial de dengue clásico con todas las enfermedades febriles que cursen con exantema



* Presión del pulso ≤ 20 mm, taquicardia, prueba del torniquete positiva. (INDRE, Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos; TGO, transaminasa glutámica oxalacética; TP, tiempo de protrombina; TTP trifosfato de timidina.)

Fig. 217-5. Método diagnóstico y terapéutico del paciente con dengue. (Adaptado de Ramírez Ronda CH, García CD. Dengue in the Western hemisphere. Clin Infect Dis North Am 1994;8:118.)

dolor abdominal sin otros síntomas en los que se plantea el diagnóstico diferencial de dengue y fiebre tifoidea. Antes de los seis días, las pruebas serológicas aun en caso de dengue son negativas; entonces las alteraciones tempranas en la biometría hemática (leucopenia y trombocitopenia) y un hemocultivo negativo sugieren dengue. Además de determinar el dengue hemorrágico y el síndrome de choque por dengue, el diagnóstico diferencial en pacientes con fiebre, manifestaciones hemorrágicas de la piel y antecedente de viajes recientes se deberá considerar leptospirosis, rickettsiasis, meningococemia, fiebre por mordedura de rata, esrongiloidiasis diseminada y otras fiebres hemorrágicas de origen viral.

TRATAMIENTO

No hay terapéutica antiviral eficaz, y la del dengue clásico es sintomática y de apoyo. Cuando el paciente necesite tratamiento para la fiebre y el dolor se administrará acetaminofén

No hay terapéutica antiviral eficaz, y en el dengue clásico es sintomática y de apoyo. Cuando el paciente necesita tratamiento para la fiebre y el dolor se debe administrar acetaminofén (dosis máxima, 90 mg/kg/día, para evitar efecto hepatotóxico); debe evitarse el ácido acetilsalicílico por su efecto antiagregante de plaquetas que puede incrementar las manifestaciones hemorrágicas, y por su relación con el síndrome de Reye. En la forma hemorrágica es importante corregir el colapso circulatorio con soluciones intravenosas de dextrosa e isotónicas de cloruro de sodio, con expansores del plasma (ante hipotensión grave, evitar el dextrán por sus efectos sobre la función plaquetaria); los casos de dengue hemorrágico grados III y IV deben atenderse en la unidad de terapia intensiva (en especial los que requieran apoyo ventilatorio), lo cual ha abatido la mortalidad hasta en 1 %. En caso de dengue hemorrágico puede requerirse cuenta de plaquetas c/8 h. No hay indicación absoluta para transfundir plaquetas en relación con un número límite de éstas, pero es recomendable disponer de ellas para sujetos con cifras de $20\,000/\text{mm}^3$ o menores y aplicarlas siempre ante una hemorragia intensa, por lo general gastrointestinal.

En estudios efectuados en el sureste asiático, la administración de esteroides no resultó útil para incrementar el número de plaquetas. Los inotrópicos como la dobutamina y la dopamina no están indicados antes de corregir el volumen intravascular, y sólo se indican ante falla cardíaca por cardiopatía coexistente. La recuperación del dengue hemorrágico y del síndrome de choque es espontánea; los edemas, la ascitis y el derrame pleural se resuelven por redistribución de líquidos, y los diuréticos sólo están indicados en caso de nefropatía o cardiopatía coexistente.

PRONOSTICO

El pronóstico es excelente para el dengue clásico, en tanto que la mortalidad para las otras formas varía de 1 a 23 por ciento.

PROFILAXIS

Las vacunas existentes no son útiles porque no protegen contra infecciones por los cuatro serotipos del virus, situación que puede inducir niveles subóptimos de anticuerpos circulantes y constituir un factor de riesgo para adquirir dengue hemorrágico

El control del vector ha sido la estrategia más exitosa mediante campañas de eliminación de recipientes aptos para la cría de larvas del mosquito en comunidades donde éste es endémico

Las vacunas existentes no son útiles porque no protegen contra infecciones por los cuatro serotipos del virus, situación que induce niveles subóptimos de anticuerpos circulantes y constituye un factor de riesgo para adquirir dengue hemorrágico. El control del vector ha sido la estrategia más exitosa, y puede conseguirse mediante campañas intensivas y costosas en las que se emplean insecticidas de depósito, cuyo uso se desaconseja en la actualidad; o mediante campañas de eliminación de recipientes aptos para la cría de larvas del mosquito en comunidades donde éste es endémico, procedimiento que requiere profunda conciencia de la comunidad y que es de lento, aunque posiblemente de alta efectividad. A los residentes permanentes y a los visitantes de áreas infestadas por mosquitos se les recomendará el uso de insecticidas en aerosol en el interior de las viviendas, repelentes (con dimetilmetatoluidina) en piel expuesta y en la ropa protectora, así como permanecer en espacios con mosquitero, aire acondicionado, o ambos, durante las horas de mayor actividad del mosquito.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev 1998; 11:480-96.
- Martínez-Torres E. Dengue y dengue hemorrágico: Aspectos clínicos. Sal Púb Méx 1995;37(supl):29-44.
- Montesano-Castellanos R, Ruiz Matus C. Vigilancia epidemiológica del dengue en México. Sal Púb Méx 1995;supl:64-76.

218 ■ Tuberculosis genitourinaria

Ricardo Figueroa Damlán

INTRODUCCIÓN

En los últimos 10 años ha resurgido en todo el mundo la tuberculosis, ocasionada en parte por una caída de los niveles de vida, así como por el surgimiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

TUBERCULOSIS RENAL

Patogenia

La localización renal de la tuberculosis tiene su origen en la diseminación hemolinfática de un foco inicial pulmonar. Un punto crítico en la patogenia es la ingestión de *Mycobacterium tuberculosis* por los macrófagos, los que en la fase inicial de la infección no pueden matar a las bacterias y ocasionan que *M. tuberculosis* dentro de estas células se distribuya prácticamente a todos los órganos y sistemas del organismo humano. El control de la infección se logra en una fase posterior, una vez que los macrófagos han sido activados y que actúan otros elementos de la respuesta inmunitaria, como linfocitos T, linfocitos B y células fagocíticas. La única evidencia de todo este proceso es la reactividad a la prueba de PPD.

Bajo condiciones aún no claras, no siempre de inmunosupresión, la infección por *M. tuberculosis* puede reactivarse años después del primer contacto y el individuo desarrollar enfermedad tuberculosa en el órgano o sistema donde *M. tuberculosis* se reactivó; en caso de que este fenómeno ocurra en el riñón se producirá tuberculosis renal o urinaria (fig. 218-1).

La localización renal de la tuberculosis tiene su origen en la diseminación hemolinfática de un foco inicial pulmonar

Manifestaciones clínicas

La tuberculosis renal es una infección de individuos jóvenes; 60% de las personas afectadas se encuentra entre los 20 y los 40 años de edad, y es más frecuente en varones que en mujeres. Los síntomas más comunes son disuria, tenesmo, urgencia y polaquiuria, aunque en etapas tempranas de la infección los individuos suelen encontrarse asintomáticos. Una orientación hacia la etiología tuberculosa de los síntomas urinarios es la presencia de piuria estéril, aunque puede ocurrir aislamiento de alguna bacteria uropatógena hasta en 20% de los casos, lo que confunde el diagnóstico. La afección del estado general, así como la presencia de síntomas como pérdida de peso o fiebre prolongada, obligan a descartar tuberculosis renal. La función renal de ordinario no se encuentra alterada, a menos que exista una lesión bilateral extensa. La hipertensión no es un síntoma de esta infección.

La tuberculosis renal es una infección de individuos jóvenes, y 60% de las personas afectadas se encuentra entre los 20 y los 40 años de edad; es más frecuente en varones que en mujeres. Los síntomas más comunes son disuria, tenesmo, urgencia y polaquiuria, aunque en etapas tempranas de la infección los individuos suelen encontrarse asintomáticos

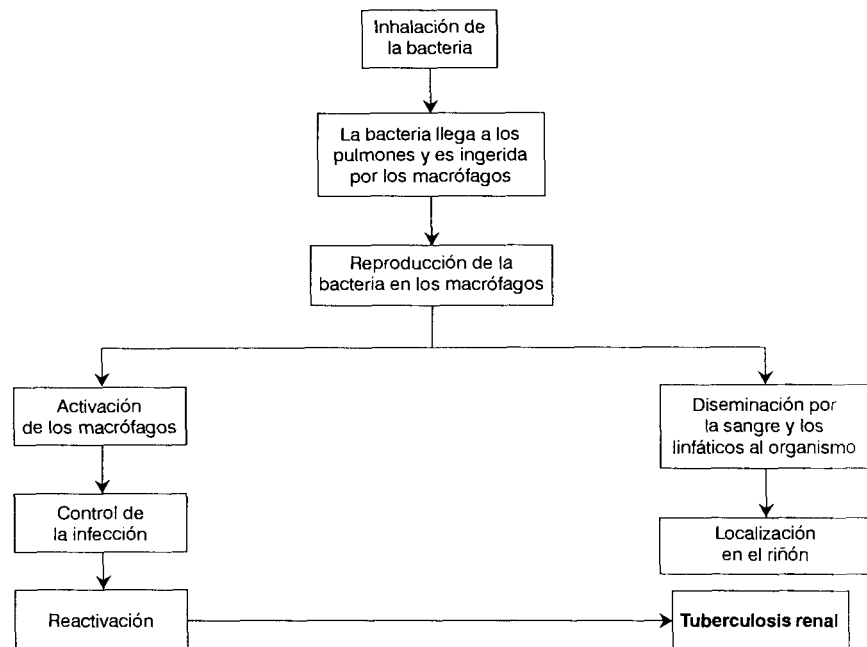


Fig. 218-1. Patogénesis de la tuberculosis renal.

Auxiliares de diagnóstico

El examen general de orina se encuentra alterado y entre las anomalías se hallan hematuria, leucocituria y proteinuria. De igual manera, la urografía excretoria suele ser anormal, con irregularidades en los uréteres, hidronefrosis, necrosis papilar, cavitaciones parenquimatosas, pérdida del contorno de los cálices y calcificaciones. Lo común es que la infección sea unilateral.

El principal estudio para confirmar el diagnóstico de tuberculosis renal es el cultivo urinario con aislamiento de *M. tuberculosis* (fig. 218-2). La tinción para bacilos ácidoalcohol resistentes es un auxiliar diagnóstico. Para el cultivo de *M. tuberculosis* es preferible obtener la muestra de la primera micción matutina, ya que los microorganismos acumulados en la vejiga durante la noche permiten una probabilidad mayor de aislamiento; para esto se requiere un mínimo de 40 ml de orina para el cultivo. La necesidad de mejorar las pruebas diagnósticas para detectar *M. tuberculosis* ha llevado al desarrollo de métodos que no requieren cultivo ni aislamiento de la micobacteria, los cuales se basan en técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o el polimorfismo de fragmentos de restricción del DNA. La PCR amplifica secuencias específicas del rRNA IS6110 de *M. tuberculosis*, y debido a que el proceso de amplificación se lleva a cabo en menos de 48 horas, se puede efectuar una identificación rápida de presunción de la bacteria. La sensibilidad informada de esta prueba en varios estudios clínicos de muestras de vías respiratorias varía de 60 a 85 %. La PCR también puede ser útil para obtener información acerca de la sensibilidad de la cepa aislada a los medicamentos antituberculosos. El principal problema de este método es la alta posibilidad de contaminación con DNA de las muestras con que se trabaja, lo cual da lugar a un resultado falso positivo.

TUBERCULOSIS GENITAL FEMENINA

Epidemiología

En los países industrializados es una infección poco frecuente, pero en países en vías de desarrollo representa una causa común de esterilidad. En México, 9 a 18% de las

El principal estudio para la confirmación del diagnóstico de tuberculosis renal es el cultivo urinario con aislamiento de *M. tuberculosis*

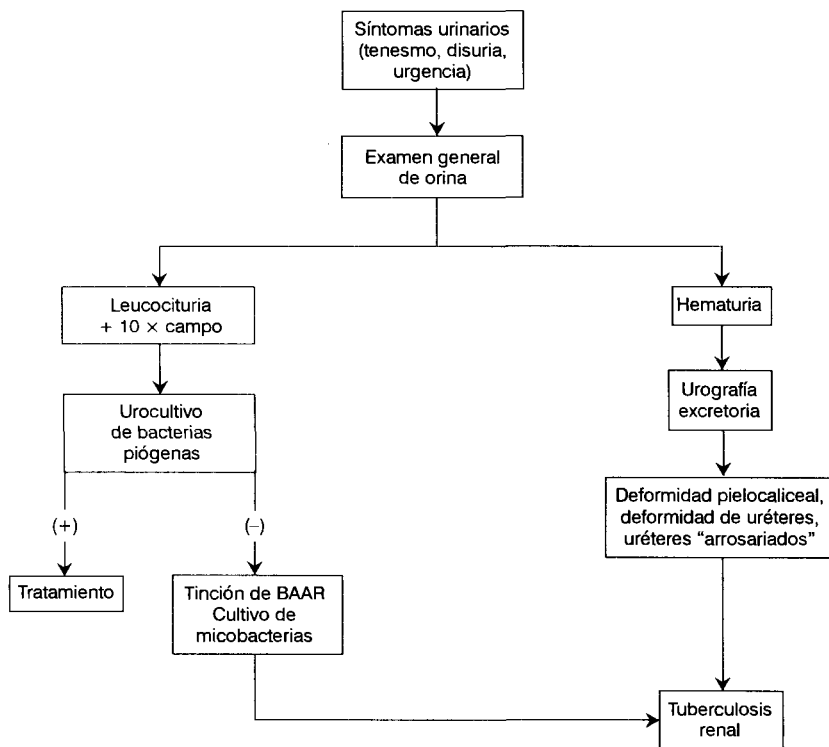


Fig. 218-2. Flujograma diagnóstico de la tuberculosis renal.

pacientes en estudio de esterilidad tuvieron tuberculosis genital como causa de la mls-ma. Se ha informado que en algunos países desarrollados, como Suecia, la tuberculosis genital ocurre con mayor frecuencia en mujeres en edad posterior a la menopausia.

Patogenia

La principal vía de adquisición es la hemolinfática, y las trompas de Falopio son el lugar inicial de la infección genital; en cerca de la mitad de los casos ocurre diseminación posterior por continuidad al endometrio. Se ha demostrado que casi todas las pacientes con tuberculosis genital tienen afección de las trompas, cerca de 80% del endometrio, 25% del cuello uterino, 20% del miometrio y 10% de los ovarios.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las pacientes se hallan asintomáticas o los síntomas son inespecíficos; el diagnóstico se establece incidentalmente mediante estudio general por esterilidad. En un análisis de casos de esterilidad realizado en 21 mujeres mexicanas con diagnóstico final de tuberculosis genital se encontró opsomenorrea y dismenorrea como síntomas más frecuentes, y siete de estas pacientes estaban por completo asintomáticas. Los datos clínicos identificados en este grupo de pacientes se muestran en el cuadro 218-1. En la edad posmenopáusica el signo más común es la hemorragia uterina.

En la edad posmenopáusica el signo más común es la hemorragia uterina

Auxiliares de diagnóstico

Los estudios útiles para establecer el diagnóstico incluyen PPD, histerosalpingografía, laparoscopia, biopsia de endometrio, tinción y cultivo de BAAR en líquido de cavidad

Cuadro 218-1. Datos clínicos en 21 pacientes con esterilidad por tuberculosis genital

Datos clínicos	Núm. de pacientes	%	Datos clínicos	Núm. de pacientes	%
Opsomenorrea	5	23.8	Masa pélvica	1	4.7
Dismenorrea	4	19.0	Amenorrea	1	4.7
Dolor hipogástrico	2	9.5	Asintomáticas	7	33.3
Hipermenorrea	1	4.7			

El cultivo de tejido endometrial tiene utilidad reducida, ya que sólo es positivo en 30% de las pacientes. La biopsia endometrial proporciona el diagnóstico con alta especificidad, pero sólo tiene sensibilidad de 60 a 80%

pélvica y en tejidos obtenidos por biopsia. El cultivo del tejido endometrial tiene utilidad reducida, ya que en el mejor de los casos sólo es positivo en 30% de las pacientes; debido a sus limitaciones, el diagnóstico casi siempre se establece mediante la conjunción de varios estudios indirectos, como datos epidemiológicos, antecedente de familiares con tuberculosis activa, reactividad al PPD, datos de los estudios de gabinete, laparoscopia y biopsias.

Los datos de la histerosalpingografía compatibles con tuberculosis genital incluyen nodulos linfáticos calcificados, calcificaciones en áreas de los anexos, obstrucción de las trompas de Falopio, constricciones múltiples a lo largo de las trompas y adherencias endometriales con deformidad y obliteración de la cavidad endometrial. En el cuadro 218-2 se muestran las anormalidades encontradas en la histerosalpingografía de 21 pacientes mexicanas con tuberculosis. La laparoscopia es un estudio indispensable en la valoración de los órganos pélvicos, y los datos en 17 pacientes con tuberculosis genital y esterilidad se muestran en el cuadro 218-3. La biopsia endometrial proporciona el diagnóstico confirmatorio con alta especificidad; no obstante, en diferentes series la sensibilidad ha sido baja, con variación de 60 a 80 por ciento.

La posibilidad de embarazo después del tratamiento antituberculoso es baja. En un estudio se informó que de 7 000 pacientes con esta infección, sólo lograron el embarazo 31 de ellas (0.45%). Por otra parte, se ha indicado que después de tratamiento de la tuberculosis genital puede observarse incremento de embarazos ectópicos.

TUBERCULOSIS GENITAL MASCULINA

Manifestaciones clínicas y patogenia

La tuberculosis genital masculina no vinculada con una infección renal primaria puede ocurrir por diseminación hemolinfática. El dato clínico más común es la presencia de una masa escrotal que puede ser dolorosa

La mayor parte de casos se relacionan con infección tuberculosa renal. La diseminación genital de la infección de localización renal incluye próstata, vesículas seminales, epidídimo y testículos. La tuberculosis genital masculina no vinculada con una infección renal primaria puede ocurrir por diseminación hemolinfática. El dato clínico más común es la presencia de una masa escrotal que puede ser dolorosa. La oligozoospermia es frecuente y suele no corregirse a pesar del tratamiento. En semen se pueden encontrar eritrospermia y leucospermia.

El diagnóstico se sospecha por el hallazgo de calcificaciones en próstata o en epidídimo, aunque la presencia de este tipo de lesiones en próstata también se observa en casos de prostatitis crónica no tuberculosa. Otros datos clínicos que sugieren tubérculo-

Cuadro 218-2. Anormalidades encontradas en la histerosalpingografía de 21 pacientes con tuberculosis genital*

Anormalidad	Núm. de pacientes	%
Oclusión tubaria bilateral	12	57.1
Cavidad uterina irregular	11	54.4
Oclusión tubaria unilateral	4	19
Hidrosálpinx	2	9.5
Trompas estenosadas	2	9.5

* Algunas pacientes con dos o más anormalidades.

Cuadro 218-3. Hallazgos de la laparoscopia en 17 pacientes con tuberculosis genital*

Hallazgos	Núm. de casos	%
Adherencias pélvicas	9	52.9
Trompas deformes	8	47.0
Hidrosálpinx	5	29.4
Líquido libre en pelvis	4	23.5
Nódulos tubarios	3	17.6
Pelvis congelada	2	11.7
Adherencias a epiplón	1	5.8

* Algunas pacientes con dos o más anomalías.

sis son crecimiento doloroso del epidídimo con un conducto deferente engrosado en rosario, induración o presencia de nódulos en la próstata y la presencia de una fístula crónica en escroto. No obstante, existe un número significativo de pacientes que se encuentran asintomáticos y el diagnóstico es producto del estudio de problemas de esterilidad. El diagnóstico definitivo se establece mediante tinción y cultivo para buscar micobacterias a partir de material obtenido por biopsia. La respuesta al tratamiento antituberculoso es buena.

TRATAMIENTO

Entre los esquemas de tratamiento antituberculoso se recomienda el uso de uno triple con isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante un periodo de seis meses. En pacientes que tengan el antecedente de tratamiento por la posibilidad de una cepa de *M. tuberculosis* resistente, se debe iniciar la terapéutica al menos con cuatro agentes antituberculosos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bates JH, Stead WW. History of tuberculosis as a global epidemic. *Med Clin North Am* 1993;77:6.
- Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: Review of 102 cases. *Medicine* 1974;53:377.
- Elizondo F, González M, Rincón R, Del Río GT, Hinojosa S. Esterilidad de origen fímico. Diagnóstico y tratamiento. *Ginec Obstet Méx* 1980;48:333.
- Figueroa-Damlán R, Martínez I, Villagrana R, Arredondo JL. Tuberculosis of the female reproductive tract: Effect on function. *Int J Fertil* 1996;41:430.
- Pietrzak J, Frei R, Senn HP, Morón C. Comparison of polymerase chain reaction with standard methods in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:1079.
- Simón HB, Weinstein AJ, Rasternak MS. Genitourinary tuberculosis: clinical features in a general hospital population. *Am J Med* 1977;63:410.

219 ■ Tuberculosis miliar

Daniel Rodríguez Parga
José Luis Fuentes-Alien

DEFINICIÓN

Es una enfermedad aguda y sistémica producida por diseminación linfohematógena de *Mycobacterium tuberculosis* que afecta, por tanto, a varios órganos y sistemas, incluido

La tuberculosis miliar representa una forma incontrolable de diseminación sanguínea

Puede presentarse a cualquier edad y las inmunodeficiencias de tipo celular pueden ser un factor de riesgo (SIDA, insuficiencia renal crónica, cirrosis)

Representa 1 % de todas las formas de tuberculosis

el parénquima pulmonar. Representa una forma incontrolable de diseminación sanguínea. El término se deriva de la similitud producida por las lesiones con el grano de millo, y aunque en la actualidad el concepto es radiográfico, las primeras descripciones fueron anatomopatológicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Esta enfermedad se presenta a cualquier edad, pero es más frecuente en personas jóvenes; los niños son especialmente susceptibles a tener esta forma de diseminación, aunque en la mayor parte del mundo ha disminuido por las medidas preventivas. El advenimiento de la epidemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha incrementado la frecuencia tanto en adultos como en niños, aumentando también la morbilidad y la mortalidad. En niños se reconoce que algunas enfermedades exantemáticas, principalmente el sarampión, son un factor de riesgo, ya que alteran en forma directa o indirecta la adecuada función de inmunidad (la afección al timo disminuye la cantidad de linfocitos T, la actividad de las células asesinas naturales, la invasión directa a linfocitos, etc.). En ancianos por lo general se asocia a sucesos que deprimen la inmunidad celular, como la senescencia normal del sistema inmunitario, la diabetes mellitus, la cirrosis hepática, la insuficiencia renal crónica y las neoplasias; otros factores que incrementan el riesgo son el uso de inmunosupresores, principalmente esteroides u otros agentes inmunodepresores. Sin embargo, con frecuencia no es posible identificar algún factor de riesgo (cuadro 219-1).

La tuberculosis miliar es poco frecuente como entidad nosológica específica y representa menos de 1% de todas las formas de tuberculosis. Como referencia histórica es interesante anotar que en la época previa al uso de antituberculosos la tasa de recurrencia era cercana a 20% de todas las formas de tuberculosis, para disminuir a 0.7% en el decenio de 1970. En forma paralela a la epidemia de la infección por VIH-SIDA existe un incremento de los informes de tuberculosis miliar. Los Centers for Disease Control de Estados Unidos informaron que a partir de 1969 hubo incremento en los informes de tuberculosis, tanto general como miliar, en las áreas urbanas. En algunos grupos de población se ha tratado de establecer asociaciones entre los antígenos de histocompatibilidad (HLA) y tuberculosis avanzada, incluida la forma miliar, con el fenotipo Bw15 presente cada vez más en personas de raza negra.

FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad se disemina durante la infección tuberculosa primaria (primoinfección) o en el periodo de tuberculosis posprimaria. Los determinantes para la diseminación hematogena son las condiciones del huésped en relación con sus condiciones de defensa inmunitarias, tanto específicas como inespecíficas, así como las de la micobacteria relativas a su virulencia y al número de carga de microorganismos que invaden el torrente sanguíneo (cuadro 219-2).

Durante la infección tuberculosa primaria, antes que haya el desarrollo adecuado de la inmunidad específica mediada por células, tanto de linfocitos como de la actividad microbicida de los macrófagos alveolares y la presentación de antígenos, hay una descarga de bacilos al torrente circulatorio iniciada por la vía linfática a través del conducto torácico para alcanzar la vena cava superior y las cavidades cardíacas derechas, para

Cuadro 219-1. Factores predisponentes para tuberculosis miliar

Infecciones por virus
Tratamiento con inmunosupresores
Infección por VIH
Enfermedades que afectan la inmunidad celular
Alcoholismo, insuficiencia hepática, insuficiencia renal crónica

Cuadro 219-2. Determinantes de la diseminación en la tuberculosis miliar

Estado inmunológico
Virulencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Número de bacilos descargados

distribuirse por vía hematogena a los pulmones. Se ha demostrado que esta diseminación puede causar vasculitis caseosa de la íntima. En estas circunstancias, la mayor parte de las veces los bacilos son filtrados por el lecho vascular pulmonar, y por lo tanto no pasan a la circulación sistémica; no obstante, algunos llegan a escapar a este filtro y es cuando se distribuyen a la vía sistémica, dando lugar a siembras a distancia. La diseminación se favorece por disminución del incremento de células T específicas, como las C, las T, las gamma-delta, las CD4 y las CD8, las cuales tienen una rápida respuesta a los antígenos bacterianos. Los linfocitos CD4+ a través del interferón gamma (IFN- γ) y la interleucina-2 (IL-2) tienen una función fundamental para detener la infección, y también tienen relación con la reactividad de la tuberculina.

Aún no se ha definido la importancia que tienen los factores de virulencia de la micobacteria en el desarrollo de la diseminación, pero las glucoproteínas de la superficie celular, como el dimicolato de trihalosa, las sulfátides y el factor cuerda interfieren en las funciones de lisis y fagocitosis.

La invasión vascular a partir de la forma posprimaria puede efectuarse cuando un foco tuberculoso erosiona un vaso sanguíneo pulmonar o un linfático grande, lo que sucede con mayor frecuencia en personas de edad avanzada, y de esta manera se establece la diseminación. Menos frecuente es que a partir de un ganglio mediastínico se produzca diseminación linfohematogena.

Se sabe que la diseminación hematogena yatrogénica por manipulación de órganos infectados es un evento raro que ocurre después de realizar cateterización o procedimientos endoscópicos ureterales.

La invasión vascular a partir de la forma posprimaria puede llevarse a cabo cuando un foco tuberculoso erosiona un vaso sanguíneo pulmonar o un linfático grande, lo que sucede con mayor frecuencia en personas de edad avanzada y de esta manera se establece la diseminación

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión hematogena se reconoce por los nódulos blanco-amarillentos de 1 a 2 mm de diámetro que corresponden a los granulomas, a menudo con necrosis caseosa (74% de los casos), los cuales varían en frecuencia de acuerdo con el órgano estudiado; ocurren en mayor número en hígado, médula ósea, ganglios linfáticos y en pulmón; en este último se pueden apreciar zonas de consolidación de los espacios alveolares, que se agrupan en su entorno inmediato y en el intersticio, infiltrado por mononucleares, con necrosis de los tabiques alveolares y presencia de neutrófilos polimorfonucleares. En la necrosis hay reacción variable de linfocitos y células histiocíticas gigantes o epitelioides, también conocidas como de Langhans.

Los ganglios linfáticos pueden mostrar necrosis caseosa hasta en 50% de los casos, aunque en ocasiones el infiltrado es el único componente de reacción inflamatoria. En los enfermos con infección por VIH es notable la escasa cantidad de células gigantes; a veces se puede identificar la presencia de granulomas no caseosos (cuadro 219-3).

Cuadro 219-3. Histopatología en la tuberculosis miliar

Lesión macroscópica	Lesión microscópica
Tamaño: 1 a 2 mm	Células gigantes tipo Langhans
Color: blanco-amarillento	Infiltrado de mononucleares
Diseminación generalizada	Linfocitos
	Neutrófilos polimorfonucleares
	Necrosis caseosa de tabiques interalveolares

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con frecuencia el inicio es insidioso e inespecífico y depende de la edad y el órgano involucrado; en los individuos jóvenes se inicia con hipertermia, postración, pérdida de peso y anorexia

Las manifestaciones respiratorias por lo general son tardías, y cuando aparecen insuficiencia respiratoria y cianosis la enfermedad está muy avanzada

En pacientes con SIDA es necesario hacer diagnóstico diferencial con otras neumonías intersticiales

Con frecuencia los datos clínicos son insidiosos e inespecíficos y dependen de la edad del enfermo, de la participación multisistémica y del órgano involucrado. La gama de síntomas y signos va desde síndromes tan graves como el de insuficiencia respiratoria progresiva aguda, choque y falla orgánica múltiple hasta manifestaciones tanto clínicas como radiográficas con mínima expresión, las cuales pueden ser sistémicas o locales (cuadro 219-4).

En los individuos jóvenes inicia con hipertermia de 39 o 40°C, postración, pérdida de peso y anorexia. Estos síntomas han sido atribuidos a la presencia de factor de necrosis tumoral alfa y a interleucinas. La cefalea persistente como síntoma sistémico es un dato clínico que requiere atención especial porque puede ser indicativo de afección meníngea, que en no pocas ocasiones es la primera manifestación de tuberculosis diseminada por vía hematógena.

Las manifestaciones respiratorias por lo general son tardías y existen aproximadamente en la mitad de los casos. La tos es la primera en aparecer, en tanto que la dificultad respiratoria y la cianosis ocurren cuando la diseminación es muy importante. Hay participación pleural en 15% de las situaciones. En áreas endémicas se observa edema pulmonar no cardiogénico hasta en 2% de los pacientes. La exploración física de tórax también es poco específica. La presencia de estertores crepitantes y de otros ruidos anormales suele vincularse con tuberculosis pulmonar crónica u otra patología, pero también indica estado avanzado de la enfermedad.

La participación de la úvea como proceso inflamatorio da lugar a la formación de tubérculos coroideos, que se consideran una alteración específica de esta forma de tuberculosis, y los cuales se encuentran en 20 a 88% de los adultos y en 67% de los niños. También se ha informado de hemorragia coroidea sin que se asocie a diseminación en sistema nervioso central, por lo que es obligatorio hacer exploración del fondo de ojo cuando se sospeche este diagnóstico o ya se haya establecido. Las lesiones se aprecian con un tamaño equivalente a un cuarto o menos del diámetro del disco coroideo, la coloración puede variar del gris al amarillo o blanquecino, y mostrar irregularidades en su contorno marginal con tendencia a desaparecer con el tratamiento.

Los signos de participación hepática consisten en crecimiento del órgano, y aunque haya invasión hacia éste no es frecuente que se relacione con la presencia de ictericia, aunque la determinación de la fosfatasa alcalina demuestre la alteración.

Las formas cutáneas aparecen con máculas eritematosas diseminadas, así como vesículas y lesiones purpúricas.

Los signos clínicos muestran algunas diferencias en los enfermos con infección por VIH; en ocasiones la relación con síntomas de moderada intensidad puede hacer que se confundan ya que hay enfermedades que afectan el intersticio pulmonar, como la neumonía por *Pneumocystis carinii*, y que pueden hacer que no se establezca el diagnóstico de tuberculosis miliar.

Las manifestaciones del sistema nervioso central pueden ser producidas por invasión hacia meninges o por la presencia de tuberculomas, cuyo diagnóstico tal vez no se establezca porque puede ser asintomático durante las primeras fases de su desarrollo. El diagnóstico clínico se lleva a cabo en 15 a 30% de los casos, y el diagnóstico de participación meníngea se realiza con el cuadro clínico neurológico y el estudio del líquido cefalorraquídeo con la posibilidad de aislamiento de la micobacteria.

Cuadro 219-4. Manifestaciones clínicas de la tuberculosis miliar

Sistémicas	Locales
Hipertermia	Respiratorias
Postración	Oculares: tubérculos coroideos
Pérdida de peso	Hepáticas
Cefalea	Cutáneas
Anorexia	Del SNC

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Radiodiagnóstico

El estudio radiográfico de tórax es fundamental por lo característico de las imágenes en esta enfermedad. Para algunos autores, la presentación de imágenes típicas de tuberculosis miliar sólo ocurre en 50% de los casos, aunque la mayor parte de publicaciones informan 85 a 90%; la razón radica en que el intervalo entre el momento de la diseminación y el desarrollo de las lesiones visibles radiográficamente es de seis semanas, y antes de este periodo tal vez no se visualicen. Las lesiones características se aprecian como imágenes nodulares finas cuyo tamaño oscila entre 1 y 2 mm en promedio, aunque en ausencia de tratamiento suelen tener hasta 5 mm; su localización es sobre todo en los lóbulos inferiores.

La radiografía característica sólo se observa en 50% de los casos

En la tuberculosis primaria progresiva por lo general no se aprecian cavidades; sin embargo, en las formas de tuberculosis posprimaria pueden asociarse lesiones cavitarias y la presencia de imágenes nodulares de la tuberculosis miliar. La presencia de lesiones cavitadas, calcificaciones y consolidación en el parénquima pulmonar indican el posible punto de partida de diseminación tuberculosa, principalmente en la forma posprimaria. Debe hacerse hincapié en la tuberculosis linfohematógena del anciano, ya que puede ocurrir la muerte antes que se manifieste la enfermedad en la placa radiográfica de tórax. Otros datos radiográficos del tórax son la presencia de derrame pleural, neumotorax espontáneo o neumomediastino, o derrame pericárdico, pero son menos frecuentes. La tomografía computada de alta resolución con cortes de 1 y 2 mm proporciona detalles de gran precisión; se aprecian nódulos de 1 a 3 mm de distribución bilateral y uniforme, con engrosamiento local o difuso de los tabiques interalveolares; su uso está indicado en aquellos casos en que haya duda, sobre todo cuando en la placa radiográfica de tórax las imágenes no sean lo suficientemente específicas para establecer el diagnóstico. La desaparición de la imagen miliar ocurre alrededor de la octava semana de iniciado el tratamiento antituberculoso. La desaparición de las lesiones en enfermos en edades extremas de la vida es más lenta y tarda 16 meses en promedio.

La desaparición de la imagen miliar tarda dos meses, y en los extremos de la vida se pueden requerir hasta 16 meses

Datos de laboratorio

Aunque los datos de laboratorio son inespecíficos, la biometría hemática completa brinda información sobre anemia normocítica normocrómica, que se presenta aproximadamente en 50% de los casos. La cuenta de leucocitos por lo general está alterada, con fluctuaciones de leucopenia de 4 000/mm³ o menos, hasta leucocitosis mayor de 20 000/mm³, o puede estar en límites normales. La cuenta diferencial muestra principalmente neutrofilia, linfocitosis o monocitosis. Puede haber desviación hacia la izquierda con presencia de formas en banda. La presencia de pancitopenia deberá hacer sospechar invasión a médula ósea. El dato más constante son las alteraciones de las pruebas de función hepática, y la elevación de la fosfatasa alcalina es la información más frecuente, aunque también se observa colestasis con elevación de bilirrubinas y de transaminasas, y de la deshidrogenasa láctica, que por lo general es mínima o moderada.

El dato más constante consiste en alteraciones de las pruebas de función hepática

Pruebas de funcionamiento pulmonar

A pesar de que estas pruebas también son inespecíficas, en la mayor parte de los casos se encuentran alteradas, con un perfil de tipo restrictivo. Aunque en los casos de tuberculosis posprimaria haya diseminación, se pueden detectar datos de obstrucción de la vía aérea. Los parámetros del intercambio gaseoso se encuentran alterados. Hay hipoxemia, con aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno y disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. La hipoxemia puede ser refractaria, lo que desencadenará síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante el cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* en los medios ordinarios, como el agar Middlebrook 7 H10 y H11, y el agar-huevo de

El diagnóstico definitivo se hace mediante cultivo

Los resultados de baciloscopia positiva son sólo de presunción

Si la baciloscopia de expectoración es negativa, el siguiente paso es realizar broncoscopia para obtener una muestra adecuada

Las técnicas de biología molecular permiten hacer diagnóstico temprano; su principal limitante son los posibles falsos positivos por contaminación con DNA en laboratorios que trabajan con *Mycobacterium tuberculosis*

Para evitar esta posibilidad hay que revisar los controles internos positivos y negativos que utiliza el laboratorio donde se realizan estos estudios

El tratamiento debe durar nueve meses los dos primeros meses con HAIN, rifampicina, pirazinamida y etambutol; los restantes siete meses sólo con HAIN y rifampicina

Lowéstein-Jenssen. Se requieren seis a ocho semanas para obtener resultados, y posteriormente deberá realizarse tipificación, sobre todo en enfermos con VIH.

La valoración microscópica del esputo en búsqueda de bacilos ácidoalcohol resistentes tiene limitaciones, ya que la positividad se limita a 30 a 65% de las muestras. Cuando los especímenes de expectoración sean negativos para baciloscopia o cultivo deberán obtenerse mediante procedimientos invasivos; el lavado bronquioalveolar también es de gran utilidad. Durante el procedimiento broncoscópico se puede efectuar biopsia transbronquial con sensibilidad de 60 a 70 por ciento.

La biopsia por aspiración de médula ósea ofrece una excelente alternativa para obtener muestras y realizar cultivos seriados con menos invasión al enfermo que otros procedimientos. La biopsia hepática proporciona material útil para el diagnóstico. Por tanto, se puede disponer de material prácticamente de todo órgano en que se sospeche o se demuestre invasión, por lo que se realizarán biopsias de ganglios y pleura cuando haya derrame pleural, y de todo órgano que sea accesible en el cual se realizará baciloscopia y cultivo, así como examen histológico.

Con las nuevas pruebas para el diagnóstico de tuberculosis se tiene la ventaja de obtener resultados con mayor rapidez; las técnicas de tipo molecular dependen del aislamiento de muestras a partir del cultivo convencional para cromatografía de gases, detección de DNA con método radiométrico, tinción de ácidos grasos con sustancias fluorocromadas, determinación de ácido tuberculoesteárico, espectroscopia de masa y análisis de los ácidos nucleicos mediante ampliación de DNA, como la reacción en cadena de la polimerasa y la prueba de anticuerpos monoclonales contra antígenos para *M. tuberculosis* mediante prueba ELISA para identificación de micobacterias en desarrollo. Todas estas pruebas han incrementado el armamento para el estudio e identificación del agente etiológico (cuadro 219-5).

La intradermoreacción con tuberculina (o PPD) tiene interés diagnóstico en áreas no endémicas de la enfermedad o en niños en quienes la prueba ha cambiado a positiva; sin embargo, es común que en los enfermos con tuberculosis miliar curse con anergia y que por tanto la reacción sea negativa, lo cual resta valor al estudio.

TRATAMIENTO

Al elegir el esquema de tratamiento debe considerarse que corresponderá a un individuo inmunodeficiente, lo que genera controversia acerca de cuál régimen debe emplearse, sobre todo en aquellos casos con infección por VIH. El esquema terapéutico en áreas no endémicas se fundamenta en la administración de tres fármacos: isoniazida (I), rifampicina (R) y pirazinamida (Z), los dos primeros potentes micotuberculicidas y el último con efecto bactericida débil, pero que posee potente actividad esterilizante a nivel intracelular. En áreas endémicas deberán emplearse cuatro fármacos que incluyan estreptomina (S) o etambutol (E). Se recomienda utilizar el esquema estándar supervisado por espacio de nueve a 18 meses para prevenir recaídas, sobre todo en niños o enfermos con VIH.

La dosis de isoniazida es de 5 mg/kg/día en niños, y hasta 300 mg/día en adultos; la de rifampicina es de 10 mg/kg/día, y hasta 600 mg en adultos; la de pirazinamida es de 30 mg/kg/día sin pasar de 2 g en 24 horas; la de etambutol es de 25 mg/kg/día en adultos de más de 50 kg de peso. El tratamiento se emplea en dos fases; en la primera, que es la inicial o intensiva, se emplean I, R, Z y E por dos meses, después de los cuales se suspenderán la Z y el E y se continuará con la segunda fase, llamada de continuación o de sostén con I modificando la dosis a 600 a 800 mg tres veces por semana y R a 600 mg tres veces por semana. Se continuará por siete meses más si se comprueba mediante el cultivo de muestras, y si los datos clínicos y la imagen radiográfica mues-

Cuadro 219-5. Métodos diagnósticos de tuberculosis miliar

No invasivos	Invasivos
Baciloscopia de esputo: 30 a 65%	Biopsia de médula ósea
Cultivo: diagnóstico definitivo	Biopsia de hígado
	Biopsia transbronquial
Nuevos métodos	Lavado bronquioalveolar

Cuadro 219-6. Tratamiento de la tuberculosis miliar

Fase inicial de 60 dosis diarias		Fase de continuación por siete meses tres veces por semana	
Rifampicina	600 mg	Rifampicina	600 mg
Isoniazida	300 mg	Isoniazida	600 a 800 mg
Pirazinamida	2 g		

tran remisión de la enfermedad (cuadro 219-6). Cuando se demuestre resistencia a uno o más fármacos, el tratamiento se prolongará hasta un total de 18 meses; la duración en enfermos con VIH será hasta 24 meses, adicionando otro antituberculoso adecuado a cada caso. El empleo alternativo de quinolonas en este tipo de tuberculosis asociada a VIH ha demostrado ser de gran ayuda.

Con el tratamiento adecuado se obtiene 14% de mejoría clínica o radiográfica a las dos primeras semanas. Algunos autores proponen el empleo de esteroides del tipo de la prednisona en dosis de 1 mg/kg/día en forma decreciente por espacio de ocho semanas para disminuir el proceso inflamatorio y evitar las secuelas de tipo pleurales o pulmonares.

Una de las mejores formas de asegurar apego es llevar el tratamiento en forma supervisada

Los corticosteroides pueden disminuir las secuelas inflamatorias pulmonares, además de mejorar el estado general

COMPLICACIONES

Las principales complicaciones son la invasión a sistema nervioso central, sobre todo meninges, el derrame pleural por poliserositis o pleuritis tuberculosa o la linfadenitis cervical y las discrasias sanguíneas cuando hay invasión a médula ósea. Un evento grave y de mal pronóstico es el desarrollo de SIRPA, que se considera es poco frecuente.

PRONOSTICO

Se relaciona con varios factores, como edad, enfermedad concomitante, órganos participantes y sus complicaciones; sin embargo, el advenimiento de nuevos métodos terapéuticos, la identificación temprana y el tratamiento oportuno disminuirán la morbimortalidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Hussey G. Miliary tuberculosis in children: A review of 94 cases. *Ped Infect Dis* 1991;10:832.
- Library DH, Byrd TF. Cutaneous miliary tuberculosis in the AIDS era: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996;23:706-10.
- Optican RJ, Ost A, Ravin CE. High-resolution computed tomography in the diagnosis of miliary tuberculosis. *Chest* 1992; 102:941.
- Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Perspective on the past decade. *Clin Infect Dis* 1996;22:683-704.

220 ■ Otras formas de tuberculosis

Ricardo Figueroa Damlán

INTRODUCCIÓN

Mycobacterium tuberculosis puede localizarse y causar enfermedad casi en todos los órganos y sistemas del organismo humano (cuadro 220-1), y en todos los casos su característica histopatológica es la formación de granulomas.

Cuadro 220-1. Localizaciones de la tuberculosis extrapulmonar

Genitourinaria	Cutánea	Articular
Gastrointestinal	Hepática primaria	Miliar
Linfática	Sistema nervioso central	Oído medio
Pericárdica	Osea	Laríngea
Peritoneal	Suprarrenal	Mediastínica
Pleural		

Después de decenios en que hubo disminución constante en la incidencia de tuberculosis, actualmente el número de casos nuevos a nivel mundial se encuentra en una fase de incremento. Algunos factores que han contribuido a este cambio en la epidemiología de la tuberculosis son el surgimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la disminución de los niveles de vida en todo el mundo, el incremento de los movimientos migratorios, el aumento de población en las ciudades con el consiguiente hacinamiento urbano y el mayor número de cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes a los antibióticos. El ser humano es el único reservorio de *M. tuberculosis*. Las características distintivas de esta bacteria en comparación con otras micobacterias se muestran en el cuadro 220-2.

En la mayor parte de los casos la localización primaria de la tuberculosis es pulmonar (fig. 220-1), y a partir de ahí puede haber varias formas de diseminación extrapulmonar, como: *a*) por continuidad, en la afección pleural o de pericardio; *b*) por diseminación de secreciones a mucosas, como en la infección de tubo digestivo, y *c*) hemolinfática, a la que corresponde la mayor parte de localizaciones distantes, como los focos meníngeos, renales y óseos.

La tuberculosis extrapulmonar constituye alrededor de 18% de los casos de infección tuberculosa, y en el cuadro 220-3 se muestra la frecuencia de localizaciones extrapulmonares. En los últimos años, la coinfección con VIH ha incrementado la tasa de este trastorno. En un estudio realizado en el Hospital de Infectología del IMSS en México, en 102 necropsias de pacientes con SIDA se identificaron 122 focos de infección tuberculosa, con localización extrapulmonar en 82% de los casos; los sitios afectados más a menudo fueron ganglios linfáticos, bazo e hígado, y cerca de la mitad de los pacientes cursaban en forma concomitante con tuberculosis pulmonar.

FORMAS POCO COMUNES DE TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Linfadenitis tuberculosa

Es la localización más frecuente de tuberculosis extrapulmonar. En personas seronegativas al VIH se manifiesta de ordinario como una masa firme, poco dolorosa, de crecimiento gradual y con localización cervical unilateral. En ocasiones puede drenar material caseoso. Por lo regular no se acompaña de síntomas generales, como fiebre o pérdida de peso. Una localización diferente a la cervical indica infección más grave, la cual suele acompañarse de síntomas generalizados. Se requiere biopsia con cultivo para establecer el diagnóstico.

Tuberculosis ósea

El sitio más común de afección ósea es la columna vertebral (espondilitis tuberculosa o mal de Pott). El foco inicial es el cuerpo vertebral en su porción anterior, principalmen-

Cuadro 220-2. Características diferenciales de *Mycobacterium tuberculosis*

Crecimiento lento	Reduce nitratos	Produce "factor cordón"
Produce niacina	Produce catalasa	Lábil al calor

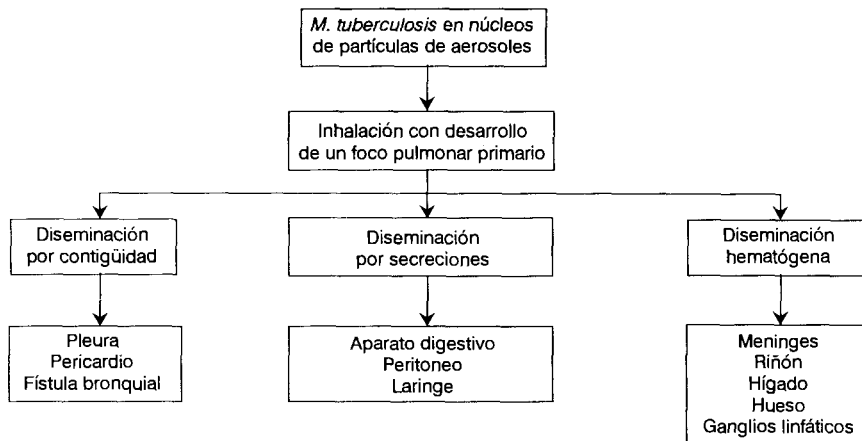


Fig. 220-1. Patogenia de la tuberculosis extrapulmonar.

te en la región torácica o lumbar. Los síntomas inician por dolor de espalda y progresan a manifestaciones neurológicas hasta parálisis espástica de las extremidades. En 50% de los casos se presentan abscesos paravertebrales fríos. La intervención quirúrgica sólo debe realizarse si se comprueba compresión medular o inestabilidad de la columna.

El sitio más común de afección ósea es la columna vertebral (espondilitis tuberculosa o mal de Pott). El foco inicial es el cuerpo vertebral en su porción anterior, principalmente en la región torácica o lumbar.

Pericarditis tuberculosa

El inicio puede ser abrupto con manifestaciones de dolor torácico constrictivo intenso, insidioso con signos de insuficiencia cardíaca, o crónico como una pericarditis constrictiva, con ascitis, red venosa colateral y edema de extremidades inferiores. La pericardiocentesis está indicada si existe repercusión hemodinámica. El cultivo y la tinción de *M. tuberculosis* en el líquido de derrame pericárdico son positivos en menos de 50 % de los casos. Se ha demostrado que la prednisona (60 mg/día por cuatro semanas) reduce la mortalidad en los pacientes en quienes se tiene certeza diagnóstica del trastorno.

El inicio en la pericarditis tuberculosa puede ser abrupto y manifestarse por dolor torácico constrictivo intenso, insidioso, con signos de insuficiencia cardíaca, o crónico, como una pericarditis constrictiva.

Tuberculosis cutánea

La lesión tuberculosa de la piel puede resultar de inoculación exógena, diseminación por continuidad o diseminación hematogena. El aspecto clínico es muy variado (cuadro 220-4), por lo que en cualquier lesión crónica de la piel, en especial si tiene componentes nodulares o ulcerativos, debe tomarse biopsia y efectuar cultivo para descartar tuberculosis.

Tuberculosis gastrointestinal

Aunque se considera que el origen de la infección es la ingesta de secreciones broncopulmonares que contienen bacilos tuberculosos, en series recientes sólo se han

Cuadro 220-3. Frecuencia de las localizaciones de tuberculosis extrapulmonar

Localización	%	Localización	%
Linfática	30	Otras	10
Pleural	23	Miliar	7
Genitourinaria	12	Menígea	4.5
Osea	10	Peritoneal	3.5

Cuadro 220-4. Clasificación de la tuberculosis cutánea**Micobacteriosis por inoculación cutánea de origen exógeno**

Chancro tuberculoso
 Tuberculosis *verrucosa cutis*
 Verruga necrótica

Micobacteriosis cutánea por continuidad de una lesión local

Escrofulodermia
 Tuberculosis *colicuvativa cutis*
 Tuberculosis orificial

Micobacteriosis cutánea por diseminación hematológica

Lupus vulgaris
 Goma tuberculosa
 Tuberculosis miliar aguda de la piel
 Abscesos tuberculosos metastásicos

encontrado datos radiológicos de tuberculosis pulmonar en cerca de 25% de los casos. Cualquier órgano puede estar afectado, desde la boca hasta el recto. La tuberculosis del intestino delgado puede ocasionar dolor abdominal, síndrome de malabsorción, hemorragia, perforación, obstrucción o la formación de fistulas.

Tuberculosis hepática primaria

La tuberculosis hepática primaria puede semejar una colangitis con presencia de fiebre y alteración de las pruebas de función hepática; hay moderada elevación de las aminotransferasas y anomalías que sugieren una enfermedad obstructiva intrahepática o extrahepática

Puede semejar una colangitis con presencia de fiebre y alteración de las pruebas de función hepática; hay moderada elevación de las aminotransferasas y anomalías que sugieren una enfermedad obstructiva intrahepática o extrahepática. El diagnóstico se realiza mediante biopsia.

Peritonitis tuberculosa

La peritonitis tuberculosa relacionada con tuberculosis pulmonar puede presentar ascitis o tumoración abdominal dolorosa

Por lo general se asocia a tuberculosis pleuropulmonar. Su presentación puede ser en forma de ascitis o de una masa abdominal dolorosa. En caso de ascitis, el líquido peritoneal es un exudado que contiene 500 a 2 000 células, con predominio de linfocitos, aunque en ocasiones la característica es una ascitis quílosa. El cultivo del líquido peritoneal es positivo en sólo 25% de los pacientes.

DIAGNOSTICO

Aunque los métodos tradicionales de diagnóstico, tinción para bacilos ácidoalcohol resistentes, cultivo, histopatología y estudios radiológicos tienen baja sensibilidad, siguen siendo el estándar de oro para el diagnóstico de tuberculosis. Otras modalidades diagnósticas, como la detección de diversos antígenos de la pared de *M. tuberculosis* o la determinación de anticuerpos contra esta bacteria, no han demostrado superioridad total sobre la metodología diagnóstica convencional. Recientemente se ha logrado identificar al bacilo tuberculoso a partir de muestras clínicas mediante la reacción en cadena de la polimerasa, y este método es el que mejores perspectivas tiene en la actualidad para ponerlo en práctica como prueba diagnóstica sistemática.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las diferentes formas de tuberculosis extrapulmonar es fundamentalmente de tipo médico y no existe diferencia con los esquemas de tratamiento usados en los casos pulmonares. Con el incremento de cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes, cada vez es más importante orientar el tratamiento antituberculoso con base en las pruebas de sensibilidad a estos medicamentos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bloom BR, Murray CJ. Tuberculosis: commentary on a re-emergent killer. *Science* 1993;257:1055.
- Center for Disease Control and Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the era for multidrug resistance. Recommendations of the advisory committee for the elimination of tuberculosis. *MMWR* 1993;42:7.
- Gómez G, Villarreal C, Robles M, Cano C. Hallazgos histopatológicos en 102 autopsias de pacientes con SIDA. Agentes oportunistas y neoplasias más frecuentes. *Rev Méd IMSS* 1992;30:171.
- Pietrzak J, Frei R, Senn HP, Morón C. Comparison of polymerase chain reaction with standard methods in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:1079.
- Reider HL, Snider DE, Cauthen M. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Resp Dis* 1990;141:347.
- Wolonsky E. Conventional diagnostic methods for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1994;19:396.

221 ■ Criptococosis

Patricio Aparicio Soto

DEFINICIÓN

La criptococosis es la causa más frecuente de meningitis subaguda en pacientes inmunodeprimidos y es ocasionada por *Cryptococcus neoformans*, hongo levaduriforme capsulado de distribución cosmopolita, de forma redonda u oval, de 1 a 30 micras de diámetro. Crece a las 72 h en agar, gelosa sangre, chocolate o agar de Sabouraud incubado a 25 y 37 ° C, en colonias grandes, lisas y cremosas. Es un hongo no fermentativo y su perfil bioquímico incluye hidrólisis de almidón, producción de ureasa, resistencia al cloramfenicol, asimilación de creatinina e inositol, y actividad de fenoloxidas. Se reconocen cuatro serotipos (A, B, C y D) según determinantes antigénicos de la cápsula: *C. neoformans* variedad *neoformans* incluye los serotipos A y D, y se aísla de las heces de palomas, de frutas y de leche; la variedad *gatti* incluye los serotipos B y C, y se aísla del material que se encuentra bajo *Eucalyptus camaldulensis* en regiones tropicales.

Entre las condiciones predisponentes para la adquisición de criptococosis se hallan infección por VIH; tratamiento prolongado con esferoides; trasplante de órganos; leucemias; linfomas; sarcoidosis

PATOGENIA

Cryptococcus neoformans se inhala a partir de los aerosoles que se producen en el suelo y de heces de palomas; en sujetos inmunocompetentes por lo general se produce una neumonitis autolimitada, en tanto que en los inmunocomprometidos la infección ocasiona fungemia y diseminación hematogena a meninges, hígado, bazo, piel y huesos, riñón y próstata. Por lo regular la eliminación del microorganismo es por vía urinaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Antes del SIDA, la criptococosis se presentaba en pacientes con inmunodeficiencia debido al uso de esteroides o a la existencia de linfoma, leucemia linfocítica crónica o mieloma múltiple, y aproximadamente en 50% no se encontraba una enfermedad subyacente. De ser una infección rara, ahora es relativamente frecuente, ya que se presenta en 5 a 10% de los pacientes con SIDA, cuyo recuento de linfocitos CD4+ es $\leq 200/\text{mm}^3$ (más aún, entre 50 y $100/\text{mm}^3$). Se estima que es la enfermedad que "define" a 4% de los casos de SIDA.

La serología para *Cryptococcus* comprende coagulación con partículas de látex con anticuerpos anticápsula; esto es, 1:4 sugiere infección por *Cryptococcus*, y 1:8 sugiere enfermedad activa; determinación de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta; fijación de complemento

Los resultados falsos negativos en aglutinación se deben a baja concentración de antígenos; presencia de complejos inmunitarios; altos títulos de antígeno (fenómeno de prozona); infección por microorganismos escasamente encapsulados o no encapsulados

La criptococosis del sistema nervioso central se presenta como meningitis subaguda en 70 a 90% de los casos. El paciente con SIDA puede presentar cefalea como única manifestación de criptococosis meníngea. En 40% hay náuseas y vómito, rigidez de nuca en 30%, fotofobia o encefalopatía que incluye letargia, cambios de la personalidad y pérdida de la memoria. Sólo en 10% hay datos focales o crisis convulsivas. Las complicaciones son hidrocefalia, alteraciones visuales que incluyen ceguera, hipoacusia, parálisis de nervios craneales, ataxia, crisis convulsivas y demencia.

Los síntomas de la criptococosis pulmonar pueden ser las manifestaciones iniciales de la infección por VIH/SIDA. En los sujetos inmunocompetentes aparece una neumonía autolimitada, en tanto que los inmunodeprimidos pueden presentar infiltrado alveolointerstitial bilateral lobar con patrón nodular, derrame pleural y linfadenopatía; la meningitis coexiste con lo anterior en 60 a 70% de los casos. En 70% de los pacientes se presenta fungemia, y se ha informado que incluye prácticamente cualquier órgano.

Las lesiones cutáneas van desde pápulas, pústulas, nódulos y úlceras hasta celulitis; en los pacientes con criptococosis tratada con éxito, la próstata sirve como reservorio.

DIAGNOSTICO

La determinación en suero del antígeno de criptococo mediante prueba ELISA tiene sensibilidad hasta de 99%. Se sugiere determinar antígeno de criptococo en líquidos corporales (suero, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido pericárdico, lavado bronquioalveolar) o material de biopsia ante la sospecha de criptococosis.

El líquido cefalorraquídeo presenta aspecto de agua de roca, con pleocitosis linfocitaria < 100 células/mm³; las proteínas y la glucosa pueden estar en cifras normales o ligeramente alteradas. En la observación con tinta china pueden verse las levaduras capsuladas. El antígeno en líquido cefalorraquídeo es positivo. El diagnóstico definitivo se hace con el cultivo de *C. neoformans* a partir de líquidos corporales y tejidos.

Los estudios de tomografía axial computada de cráneo son normales en 43 % de los casos, con atrofia en 34% por demencia relacionada con SIDA. La resonancia magnética identifica más criptocomas que la tomografía, pero ambos métodos subestiman el número de lesiones encontradas en necropsia. Estas técnicas son poco útiles para el diagnóstico, aparte de identificar edema cerebral o hidrocefalia, causa frecuente de deterioro neurológico aun con tratamiento adecuado. Otro motivo de mala respuesta al tratamiento es la coexistencia de otra neuroinfección, como tuberculosis, o de neoplasia, como linfoma primario de cerebro, por lo que el estudio del líquido cefalorraquídeo debe incluir búsqueda de BAAR y cultivo para micobacterias.

La criptococosis pulmonar se determina mediante cultivo y biopsias pulmonares; el aislamiento a partir de sangre o la detección del antígeno sérico establecen el diagnóstico de presunción. En el cuadro 221-1 se encuentran algunas diferencias de los datos serológicos y de las características histopatológicas entre la criptococosis de los enfermos con SIDA y los enfermos sin SIDA, lo mismo que algunas diferencias en la terapéutica y el pronóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es anfotericina B en dosis de 0.3 mg/kg/día combinada con fluocitocina (37.5 mg/kg/día) o anfotericina B sola (0.6 mg/kg/día) por unas seis semanas. La nefrotoxicidad de la anfotericina B se reduce a 17% con la administración endovenosa de solución salina (1 000 ml) previa a la de anfotericina B (que se infundirá en no menos de 6 h). En pacientes cuyos índices pronósticos son favorables puede utilizarse fluconazol (400 mg/día) por ocho a nueve semanas. (El empleo de anfotericina liposomal permite el manejo de dosis más altas con menor nefrotoxicidad, aunque eleva considerablemente el costo y aún no se establece un beneficio absoluto.)

El mejor criterio de curación y de sostén del tratamiento consiste en cuatro cultivos semanales negativos de líquido cefalorraquídeo, tinción de tinta china negativa y gluco-

Los hallazgos radiográficos en pacientes con criptococosis y SIDA son: normalidad, 50%; hidrocefalia, 25%; patrón de reforzamiento, 15%; nódulos focales, 15%; criptocomas únicos o múltiples, 25%

Los hallazgos radiográficos en pacientes con criptococosis sin SIDA son: normalidad, 47%; atrofia cortical difusa, 34%; hidrocefalia, 9%

Los indicadores de buen pronóstico son: paciente sin alteraciones mentales, con títulos de antígeno $< 1:1 024$ y menos de 20 células/mm¹ en líquido cefalorraquídeo

Cuadro 221-1. Comparación de criptococosis entre pacientes con SIDA y enfermos sin SIDA

Característica	Con SIDA	Sin SIDA
Datos de laboratorio		
Tinta china	Positiva (80%), numerosas levaduras	Puede ser positiva, levaduras escasas
Cultivo	Con frecuencia positivo (sangre, LCR, orina)	Líquido cefalorraquídeo por lo regular positivo. Orina y sangre rara vez positivas
Valor pronóstico de aglutinación en látex	Títulos persistentemente altos a pesar del tratamiento	Buen pronóstico si disminuyen los títulos en LCR mediante tratamiento
Datos patológicos		
Sitios	Pulmón, SNC, piel, extraneurales	SNC, en ocasiones piel, hueso, pulmón
Histopatología	Abundantes levaduras, escasas células inflamatorias	Pocas levaduras, inflamación activa
Tratamiento		
	Anfotericina B + 5FC y fluconazol o itraconazol como mantenimiento	Anfotericina y 5FC. No se ha definido la duración del tratamiento de sostén
Pronóstico		
	Bueno a pobre, recaídas usuales. Causa de muerte en 10% de quienes la presentan	Bueno a pobre, depende de la enfermedad subyacente

sa normal en dicho líquido. Los sujetos inmunocompetentes pueden recibir fluconazol (200 mg/día) como sostén por un tiempo más, en tanto que la terapéutica de apoyo en pacientes con SIDA es de por vida. En la criptococosis extraneural se recomienda anfotericina B (0.6 mg/kg/día) hasta que se presente mejoría; después fluconazol (400 mg/día) durante ocho a 10 semanas. (No se recomienda la profilaxis primaria, que en muchos pacientes sería prolongada, si la cuenta de CD4⁺ es mayor de 50/mm³, debido al escaso costo/beneficio y la inducción de resistencia a triazoles, no sólo de *Cryptococcus*, sino de *Candida*.) Por debajo de esta cifra, la profilaxis primaria de criptococosis meníngea con fluconazol (200 mg/día o 200 mg/día tres veces por semana) disminuyó la incidencia entre 1.2 y 0.4 por ciento.

Los pacientes con SIDA deben recibir de por vida tratamiento de sostén (o profilaxis secundaria o de recaída) con fluconazol (200 mg/día), itraconazol (200 mg/día) o suspensión de itraconazol (100 mg/día).

Los pacientes con SIDA deben recibir de por vida tratamiento de sostén (o profilaxis secundaria o de recaída) con fluconazol (200 mg/día), itraconazol (200 mg/día) o suspensión de itraconazol (100 mg/día)

LECTURAS RECOMENDADAS

- Aberg JA, Powderly WG. Cryptococcal disease: implications of recent clinical trials on treatment and management. *AIDS Clin Rev* 1997;229-48.
- Brajtburg J, Bolard J. Carrier effects on biological activity of amphotericin B. *Clin Microbiol Rev* 1996;9(4):512-31.
- Minamoto GY, Rosenberg AS. Fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Med Clin North Am* 1997;81(2):381-409.
- Pinner RW, Hajjeh RA, Powderly WG. Prospects for preventing cryptococcosis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;1(suppl):S103-7.
- Singh N, Barnish MJ, Berman S, et al. Low-dose fluconazole as primary prophylaxis for cryptococcal infection in AIDS patients with CD4 cell counts of $\leq 100/\text{mm}^3$: demonstration of efficacy in a prospective, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1996;23:1282-6.
- Walot I. Neuroimaging findings in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22(6):906-19.

222 ■ Histoplasmosis

Patricio Aparicio Soto
José Luis Fuentes-Alien

DEFINICIÓN

La histoplasmosis es una infección granulomatosa del sistema reticuloendotelial, de distribución cosmopolita, causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y PATOGENIA

Histoplasma capsulatum se encuentra en el suelo de áreas endémicas. Las actividades que producen remoción de tierra, como la construcción de edificios y carreteras, se relacionan con aerosolización de las formas miceliales del microorganismo. El alto contenido de nitrógeno de las heces de murciélagos y pájaros, así como la madera en descomposición, constituyen el medio ideal de cultivo natural en los micro focos de cuevas y grutas de las áreas endémicas.

La infección se adquiere por inhalación de microconidias, que se transforman a la fase de levadura y se multiplican por fisión binaria a la temperatura de los alveolos pulmonares. Las levaduras viajan por los vasos linfáticos a los ganglios hiliares, al conducto torácico y después a los órganos del sistema reticuloendotelial por vía hematológica. A las dos semanas de exposición se despierta la respuesta inflamatoria manifestada por un síndrome gripal. Siempre se produce diseminación extrapulmonar, pero la acción de los macrófagos limita la infección y da lugar a la formación de granulomas y calcificaciones en órganos del sistema reticuloendotelial. En sujetos no inmunocompetentes se produce histoplasmosis diseminada progresiva. En la infección primaria, la respuesta de hipersensibilidad produce granulomas y fibrosis en mediastino, llamados histoplasmosomas.

La infección se adquiere por inhalación de microconidias, que se transforman a la fase de levadura y se multiplican por fisión binaria a la temperatura de los alveolos pulmonares

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi todos los casos (95%) son asintomáticos o desarrollan formas pulmonares benignas que se diagnostican de manera retrospectiva al correlacionar calcificaciones pulmonares residuales en la telerradiografía de tórax con una prueba cutánea de histoplasma positiva. El resto de los pacientes puede tener una enfermedad pulmonar crónica progresiva acompañada o no de lesiones mucosas o cutáneas. La infección sistémica con frecuencia es aguda y el volumen del inoculo determina un curso rápido y fatal.

En pacientes con SIDA, *H. capsulatum* causa enfermedad diseminada en 95% de los casos; puede haber infección pulmonar localizada en aquellos con CD4 > 300/mm³. La mayoría de los enfermos muestran fiebre, fatiga y pérdida de peso de uno o dos meses de duración. Aunque puede aparecer como infección rápidamente fatal, lo más común es la forma subaguda, de uno a tres meses. Después de fiebre, fatiga y pérdida de peso de uno o dos meses de duración, cursa con tos seca y disnea en 50% de los individuos, y hepatosplenomegalia y linfadenopatía en 25%. Con menor frecuencia se observa síndrome de sepsis, meningitis o afección gastrointestinal (10%). El diagnóstico diferencial en sujetos con VIH y fiebre prolongada con síntomas de afección sistémica es la tuberculosis que más a menudo produce adenomegalias y meningitis, en tanto que la histoplasmosis causa más diarrea y menos meningismo.

La enfermedad puede deberse a reactivación de microorganismos quiescentes a partir de una infección primaria muy antigua, o ser resultado de exposición reciente, y constituye una de las causas más frecuentes de fiebre prolongada en sujetos con infección por VIH después de la tuberculosis.

Los datos clínicos de histoplasmosis de moderada gravedad consisten en fiebre >38.5°C; índice de Kamofsky; albúmina < 3 g/100 ml; elevación de enzimas hepáticas más de cinco veces lo normal; pancitopenia; creatinina mayor de cinco veces lo normal

En sujetos con SIDA y fiebre, tos seca e infiltrado intersticial pulmonar que no produce dificultad respiratoria después de tres semanas es útil tener un diagnóstico diferente de neumonía por *Pneumocystis carinii*, en especial si existen alteraciones en el examen general de orina, como proteinuria y hematuria, porque el diagnóstico más probable es histoplasmosis o la coinfección con neumocistosis. Este tipo de enfermos se tratan mediante un esquema de 14 días con dosis plenas de trimetoprim con sulfametoxazol, y tienen una respuesta favorable temporal por la susceptibilidad de *H. capsulatum* a las sulfas. Las radiografías de tórax muestran infiltrados difusos, de ordinario con un patrón reticulonodular o miliar. Los infiltrados focales o nodulares se presentan en 10% de los casos. Los nódulos de más de 5 mm de diámetro, las adenopatías de mediastino, las lesiones cavitadas y el derrame pleural son menos frecuentes.

En 10 a 20% de los casos hay síndrome de sepsis con choque, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática o renal y rabdomiólisis. Este cuadro ocurre con más frecuencia en pacientes con SIDA y tiene mortalidad elevada.

La afección del sistema nervioso central ocurre en 10 a 20% de los casos y puede manifestarse como meningitis linfocítica, lesión focal cerebral o encefalitis difusa. Los pacientes cursan con fiebre, cefalea, confusión, crisis convulsivas y déficit neurológico focal. En la mayor parte de los casos de meningitis, el líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis, elevación de proteínas e hipoglucoorraquia. Se pueden observar lesiones únicas o múltiples que se refuerzan en la tomografía axial computada o en la resonancia magnética en 30% de los casos. El pronóstico es malo en pacientes con afección neurológica.

Las manifestaciones gastrointestinales incluyen diarrea, dolor abdominal, obstrucción o perforación intestinal, hemorragia o peritonitis. La tomografía muestra hepatomegalia en 63% de los enfermos, esplenomegalia en 38%, crecimiento de ganglios en 44 % y de suprarrenales en 13 %. En biopsias intestinales se encuentran granulomas con necrosis que contiene *H. capsulatum*.

También hay lesiones diversas en 10% de los pacientes, como pápulas eritematosas o pigmentadas, pústulas, úlceras, eritema multiforme, roseóla o foliculitis. El diagnóstico con frecuencia depende de biopsias de piel, en las cuales se demuestra *H. capsulatum*.

Los datos clínicos de histoplasmosis grave son: hipotensión (sistólica < 90 mmHg); hipoxia (PO_2 < 60 mmHg); cambios del estado mental; rabdomiólisis (creatinofosfocinasa > 10 veces lo normal); coagulopatía

En 10 a 20% de los casos hay síndrome de sepsis con choque, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática o renal y rabdomiólisis. Este cuadro ocurre con más frecuencia en pacientes con SIDA y tiene mortalidad elevada

DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo en 85 % de los casos se hace por aislamiento de *H. capsulatum* en sangre, médula ósea, secreciones respiratorias y lesiones focales. El tiempo que se requiere para su crecimiento es de dos a cuatro semanas, por lo que es importante tener una fuerte sospecha clínica. En la histoplasmosis diseminada de pacientes con SIDA, la detección del antígeno en líquidos corporales puede ser muy útil, ya que el resultado se obtiene sólo en un día, y tiene una especificidad de 98%; puede detectarse en orina (85 %) y con menor frecuencia en el producto del lavado bronquioalveolar (70 %). También suele identificarse *H. capsulatum* en biopsias de tejidos. Las pruebas serológicas que detectan anticuerpos sólo son útiles en casos con cultivos negativos y biopsia sugerente de la enfermedad.

En la histoplasmosis diseminada de pacientes con SIDA, la detección del antígeno en líquidos corporales puede ser muy útil, ya que el resultado se obtiene sólo en un día y tiene especificidad de 98%

TRATAMIENTO

En enfermos inmunocompetentes con formas pulmonares localizadas y diseminadas se recomienda itraconazol en dosis de 600 mg/día, divididos en tres dosis por tres días, luego 400 mg/día hasta observar una respuesta clínica, y después 200 mg/día hasta completar nueve meses. En histoplasmosis del sistema nervioso central y en SIDA el tratamiento de elección es con anfotericina B en dosis de 1 mg/kg/día, sin pasar de 50 mg/día hasta completar 15 mg/kg de peso; después se pasa a la fase de sostén (de por vida) con itraconazol (200 mg/día) (95% de eficacia) o anfotericina B (50 mg cada semana) (preferible en la afección del sistema nervioso central). El itraconazol en dosis plenas es útil para el tratamiento de histoplasmosis en pacientes con SIDA que no presenten síndrome de sepsis. En virtud de que la efectividad del fluconazol es menor, sólo debe de emplearse en casos de intolerancia al itraconazol y a la anfotericina B. Se

En enfermos inmunocompetentes con formas localizadas pulmonares y diseminadas se recomienda itraconazol (600 mg/día divididos en tres dosis por tres días, luego 400 mg/día hasta observar una respuesta clínica y después 200 mg/día hasta completar nueve meses)

sugiere realizar determinación del antígeno en forma seriada, ya que disminuye con el tratamiento eficaz y se incrementa con las recaídas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- McKinsey DS. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence risk factors and pathophysiology. *Clin Infect Dis* 1997;24(6):1195-203.
- Burke DG. Histoplasmosis and kidney disease in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1997;25(2):281-4.
- HaJeh RA. Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;1(suppl):S108-10.
- Neil MA. Emerging disease issues and fungal pathogens associated with HIV infection. *Emerging Infect Dis* 1996;2(2):109-116.

223 ■ Coccidioidomycosis

Silvia M. A. Corona López
Patricio Aparicio Soto

DEFINICIÓN

La coccidioidomycosis es una infección respiratoria benigna causada por el hongo dimórfico *Coccidioides immitis*, aunque muy problemática de tratar cuando se disemina.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Coccidioides immitis es propio de terrenos áridos y cálidos, por lo que la coccidioidomycosis es una enfermedad endémica de toda la frontera norte de México, suroeste de Estados Unidos, Guatemala, Honduras y Venezuela; el hongo se distribuye también en territorios limítrofes del norte de Argentina, Bolivia y Paraguay. En México se ha informado de casos aislados en los estados de Jalisco, Guerrero y Michoacán. Los factores predisponentes para adquirir la infección incluyen visitar áreas endémicas, inmunosupresión, embarazo, uso de esteroides, trasplantes de órganos e infección por VIH. *C. immitis* es un hongo dimórfico saprofita que crece en suelos semláridos como un moho y en los tejidos como estructuras largas tabicadas que contienen endosporas (esférulas).

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por *C. immitis* se adquiere al inhalar polvo contaminado con artroconidias.

Infección inicial

En la mayor parte de los casos hay infecciones asintomáticas o enfermedad que recuerda una infección común de vías respiratorias superiores. Alrededor de 40% desarrolla enfermedad pulmonar sintomática, exantema y maculopápulas una a tres semanas después de la exposición. Los síntomas pulmonares incluyen tos seca y dolor pleurítico; las manifestaciones sistémicas comprenden fiebre, sudación nocturna, cefalea, artralgias,

En la mayor parte de los casos hay infecciones asintomáticas o enfermedad que recuerda una infección común de vías respiratorias superiores; alrededor de 40% desarrolla enfermedad pulmonar sintomática, exantema y maculopápulas una a tres semanas después de la exposición

eritema nudoso y eritema multiforme. Las radiografías de tórax pueden ser normales o presentar consolidación lobar, adenopatía hiliar o mediastínica, o derrame pleural paraneumónico. La infección se autolimita en dos meses si no hay tratamiento, el cual se reserva para inmunodeficientes y diabéticos con cardiopatía.

Enfermedad pulmonar crónica

Alrededor de 5% de los pacientes desarrolla coccidioidomycosis pulmonar crónica. Después de la infección inicial pueden originarse nódulos, cavidades o neumonía progresiva. Los nódulos representan granulomas residuales de una neumonía; típicamente son solitarios, de 1 a 3 cm de diámetro, apicales o periféricos, no requieren tratamiento y pueden surgir dudas diagnósticas con cáncer pulmonar primario. Las cavidades son periféricas, de pared delgada y por lo regular no producen síntomas; son hallazgos de radiografías de tórax tomadas por otros motivos, y en la mitad de los casos desaparecen espontáneamente en dos años. Si desarrollan síntomas presentan hemoptisis, dolor torácico, tos, malestar general, fiebre o expectoración. La rotura de una cavidad con formación de pneumotórax, el crecimiento de una cavidad y la hemoptisis importante son indicaciones de cirugía y del uso de anfotericina B perioperatoria.

Los infiltrados inflamatorios en algunos pacientes no se resuelven y producen neumonía crónica. La afección se extiende a otros lóbulos o al pulmón contrario. Estos enfermos presentan síntomas constitucionales, como pérdida de peso y fatiga, que limitan sus actividades diarias. Requieren tratamiento, y si no se atienden presentan neumonitis progresiva apical, necrosante y fibrocavitaria, lo que hace difícil diferenciar de tuberculosis.

Hasta 70% de los pacientes con presentación pulmonar son diagnosticados erróneamente como tuberculosis

Enfermedad extrapulmonar

En las formas diseminadas de la enfermedad, los huesos de cráneo, manos, pie, tibia y columna vertebral son sitios comunes de infección. Las lesiones articulares son unifocales en más de 90% de los casos. Los codos y las rodillas son las articulaciones más comúnmente afectadas, y puede necesitarse biopsia sinovial para el diagnóstico de enfermedad sistémica. Es posible que la afección de la piel tome diferentes formas; los nódulos y las lesiones verrucosas son las más frecuentes, seguidas de ulceración, queloides y lesión colicuvativa.

La meningitis afecta por lo regular las meninges basales. Los pacientes pueden presentarse únicamente con cefalea y los signos meníngeos casi siempre son negativos. El examen del líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis mononuclear, nivel bajo de glucosa y elevado de proteínas. El cultivo de líquido cefalorraquídeo por lo regular es negativo; otra forma de confirmar el diagnóstico es la determinación de anticuerpos IgG. El diagnóstico oportuno es importante, y 90% de los enfermos sin tratamiento muere en plazo de 12 meses.

DIAGNOSTICO

Si se observan esférulas con solución KOH en el examen directo de expectoración, aspirado bronquial, drenaje de trayectos fistulosos, sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, ganglios linfáticos y médula ósea se permite el diagnóstico definitivo. El hongo crece en casi todos los medios de cultivo, de ordinario en una semana o menos. La inoculación de animales puede confirmar el cultivo y el aislamiento primario. Las pruebas serológicas son útiles; los anticuerpos IgM son positivos en 75 % de las infecciones primarias; los anticuerpos IgG aparecen más tarde y desaparecen meses después de resolverse la infección. Los cambios en el título de anticuerpos pueden usarse para determinar la respuesta al tratamiento; los títulos mayores a 1:32 sugieren diseminación. Las pruebas cutáneas son positivas inmediatamente después de adquirirse la infección, señalan infección previa y son útiles para determinar diseminación con anergia.

El examen directo de expectoración, aspirado bronquial, drenaje de trayectos fistulosos, sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, ganglios linfáticos y médula ósea, con observación de esférulas mediante solución KOH permiten el diagnóstico definitivo

Los predictores de no respuesta al tratamiento consisten en enfermedad diseminada; prueba de coccidioidina repetidamente negativa; títulos de anticuerpos por fijación de complemento $\geq 1:256$

TRATAMIENTO

En la enfermedad pulmonar primaria no se requiere tratamiento, a menos que el paciente tenga un factor predisponente de diseminación, como embarazo o inmunosupresión; el tratamiento es de pocas semanas, en tanto se resuelven las alteraciones relacionadas con la infección aguda. En pacientes con infección diseminada, el fármaco de elección es la anfotericina B en dosis hasta de 1 a 2.5 g. Los azoles orales (ketoconazol, 400 mg/día; itraconazol, 200 mg dos veces al día con los alimentos, y fluconazol, 400 a 600 mg/día) son buenas alternativas; deben continuarse hasta seis meses después del control de la infección debido a la alta incidencia de recidivas. El tratamiento tradicional de la meningitis por *C. immitis* consiste en la administración de anfotericina B directamente mediante un reservorio intracraneal (de Omayá), al inicio diariamente, y después se disminuye a una vez cada tercer día, hasta hacerlo una vez cada seis semanas. La terapéutica se requiere al menos por un año. El fluconazol y el itraconazol en las mismas dosis que en la enfermedad no meníngea se vincula con altas tasas de reacción (67 a 88%), con recidiva de 75%. No se ha comprobado que la profilaxis sea útil en pacientes inmunocomprometidos por virus de la inmunodeficiencia humana.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Coccidioidomycosis-California 1991-1993. MMWR 1994;43:421-3.
- Galgiani JN. Coccidioidomycosis. West J Med 1993; 159:153-71.
- Galgiani JN. Coccidioidomycosis; changes in clinical expression, serological diagnosis, and therapeutic options. CID 1992; 14:510-5.
- González-Benavides J. Panorama de la coccidioidomycosis en Nuevo León de 1978 a 1988. Gac Méd Méx 1991;127:427-32.
- Oldfield III EC, Bone WD, Martin CR, Gray GC, Olson P, Schillaci RF. Prediction of relapse after treatment of coccidioidomycosis. CID 1997;25:1205-10.
- Sarosis GA, Davies SF. Therapy for fungal infections. Mayo Clin Proc 1994;69.
- Stevens DA. Coccidioidomycosis. N Engl J Med 1995;332:1077-82.

224 ■ Candidiasis

Jesús E. Gaytán Martínez
Eduardo Mateos García
Ignacio Cavildo Bernal

DEFINICIÓN

Es la infección micótica oportunista más frecuente, causada por levaduras del género *Candida*, capaz de producir enfermedades locales y sistémicas, de mayor gravedad en inmunocomprometidos.

ETIOLOGÍA

Entre las 200 especies de *Candida*, las principales infectantes para el hombre son *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitanae*, *C. rugosa* y *C. glabrata*

Hay más de 200 especies de *Candida*, microorganismo unicelular presente sólo en forma de levaduras; las principales especies infectantes para el hombre son *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitanae*, *C. rugosa* y *C. glabrata* (anteriormente clasificada como *Torulopsis glabrata*). En raras ocasiones se informa enfermedad por otras especies.

Sólo *C. tropicalis* es más virulenta que *C. albicans*, sobre todo cuando se presenta en pacientes con leucemia o enfermedad linfoproliferativa. Otras especies de importancia médica son *C. lusitanae*, *C. norvegensis*, *C. rugosa* y *C. utilis*. Las especies *C. lipolytica*, *C. lusitanae* y *C. krusei* están cobrando notoriedad como oportunistas aisladas de pacientes con fungemia. *C. lusitanae* por lo general es un microorganismo de baja virulencia y puede ser espontáneamente resistente a anfotericina B. *C. krusei* es susceptible a ketoconazol pero no a fluconazol.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las especies de *Candida* son ubicuas y se encuentran en la vegetación, la tierra, los alimentos, el tracto digestivo y las mucosas de mamíferos. Comensal normal del hombre, puede aislarse de la piel, el tracto gastrointestinal, la expectoración, la vagina, la orina de pacientes con catéter vesical, el ambiente hospitalario (fómites) y los alimentos. Alrededor de 80% de la población es portadora asintomática del microorganismo, con 70% de frecuencia de *C. albicans*. Aunque la mayor parte de las infecciones son endógenas, es posible la transmisión de persona a persona. En hospitales generales, la frecuencia de candidemia nosocomial es de 10%. El uso de antimicrobianos de amplio espectro, inmunocompromiso por diabetes, neoplasias, insuficiencia renal, neutropenia, uso crónico de esteroides, quimioterapia, trasplantes y quemaduras extensas se consideran factores de riesgo para desarrollar candidemia.

PATOGÉNESIS

Candida es un hongo oportunista, y para causar infección requiere que los mecanismos normales de defensa del huésped estén alterados. Los traumatismos y la maceración de la piel y las mucosas permiten únicamente infecciones dérmicas. Otros factores que influyen en la invasión local por *Candida* son el sobrecrecimiento del hongo gracias al efecto de antibacterianos de amplio espectro y los cambios que se dan en pacientes diabéticos crónicamente descontrolados. Los catéteres vesicales, vasculares, peritoneales, traqueales (en especial si permanecen por tiempo prolongado) y las prótesis facilitan el acceso sistémico, pero se requiere que haya alteraciones importantes de la inmunidad humoral y celular para que la infección se establezca.

Se ha demostrado *in vitro* que la hiperglucemia induce la expresión de una proteína de superficie que altera el reconocimiento fagocítico (ausente cuando hay concentraciones normales de glucosa), además de que promueve la adhesividad de la levadura a las superficies endoteliales; otra proteína, la fibronectina, tiene funciones de adhesina en el caso de la endocarditis por *Candida*. También son importantes las alteraciones funcionales de los neutrófilos y monocitos, por ejemplo la carencia de mieloperoxidasa y de la capacidad para generar peróxido de hidrógeno y superóxido, ya que pueden fagocitar al microorganismo sin destruirlo, y algunas hifas de mayor tamaño pueden no ser fagocitadas.

Los linfocitos T pueden presentar alteración funcional en la producción de citocinas, lo cual conlleva a mayor susceptibilidad de infecciones por *Candida*, como sucede en pacientes con SIDA. Los polimorfonucleares y los macrófagos poseen receptores superficiales para el C3b, y en consecuencia el depósito de opsoninas C3b sobre microorganismos de *Candida* podría facilitar el proceso de fagocitosis; en caso de hiperglucemia, estos receptores pueden estar glucosilados y alterar la opsonización normal. Es claro que la inmunidad celular y la activación del sistema de complemento son indispensables para la limitación de la infección por el hongo; cualquier alteración de estos mecanismos hace al huésped susceptible de infección por este microorganismo. Los factores que facilitan la infección por *Candida* se muestran en el cuadro 224-1.

Cuando *Candida* invade órganos se forman microabscesos, donde es posible encontrar tanto levaduras como formas filamentosas; la respuesta inicial a la infección es dada por leucocitos polimorfonucleares, pero pueden aparecer histiocitos, células gigantes y células epiteloideas e incluso formación de granulomas. En los pacientes con inmunocompromiso grave, la respuesta inflamatoria puede estar ausente y observarse sólo *Candida* y tejido necrótico.

Candida es un hongo oportunista, y para causar infección requiere que los mecanismos normales de defensa del huésped estén alterados

Cuando *Candida* invade órganos se forman microabscesos, donde es posible encontrar tanto levaduras como formas filamentosas; la respuesta inicial a la infección proviene de leucocitos polimorfonucleares, pero pueden aparecer histiocitos, células gigantes y células epiteloideas e incluso formación de granulomas

Cuadro 224-1. Factores que facilitan la infección por *C. albicans*

Huésped	Microorganismo
• Alteración de los mecanismos inmunitarios • Diabetes • Función deficiente de neutrófilos y monocitos (mieloperoxidasa) • Traumatismos • Maceración de tejidos y mucosas • Efecto de antimicrobianos de amplio espectro • Presencia de catéteres y prótesis • Hiperglucemia	• Germinación rápida en tejidos con invasión hematológica • Producción de proteasas • Moléculas de superficie similares a las integrinas que se adhieren a las proteínas de matriz extracelular y adhesinas (como en el caso de endocarditis) • Receptores que se unen a las proteínas del complemento • Variación en la superficie e hidrofobicidad

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas se relacionan con el grado de inmunocompetencia del huésped, por lo cual son muy variadas y desaparecen fácilmente al recuperarse la función de inmunidad normal. Pueden dividirse en manifestaciones de infecciones superficiales y de infecciones generalizadas o sistémicas; las primeras son de fácil resolución y las segundas tienen impacto importante en la morbilidad y mortalidad.

Entre las manifestaciones en mucosas destaca el clásico "algodón en la boca" (thrush, muguet), la placa blanquecina cremosa de fácil separación de los tejidos, que es la lesión más común de candidiasis oral; también puede presentarse candidiasis atrófica aguda (por lo general secundaria a antibióticos), candidiasis atrófica crónica, queilitis angular y leucoplaquia hiperplásica. En sujetos con candidiasis oral sin un factor que lo explique hay que descartar infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

La candidiasis vulvovaginal es la infección más frecuente por *Candida*: 8% de las mujeres sanas la presentan y hasta 25% de las mujeres infectadas son asintomáticas; puede ser la primera manifestación de diabetes mellitus y se caracteriza por secreción vaginal espesa, prurito y en ocasiones disuria. Además de diabetes mellitus y embarazo, otros factores predisponentes son el uso de antibióticos de amplio espectro y el de anticonceptivos orales.

La manifestación cutánea más común en el hombre es la balanitis, que se manifiesta por pápulas o pústulas y pústulas frágiles en el glande o en el surco balanoprepucial, edema, eritema y prurito; los factores predisponentes son las relaciones sexuales con mujeres que tienen infección vaginal por *Candida*, diabetes mellitus y prepucio no circuncidado.

Otra lesión superficial es el intertrigo en todas sus variantes, caracterizado por zonas eritematosas maceradas y pruriginosas de la piel, con lesiones satélites vesiculopustulosas en las regiones genitocrural, subaxilar, glútea, interdigital, submamaria y entre los pliegues cutáneos de la pared abdominal. Los factores predisponentes son obesidad y diabetes mellitus.

Las lesiones cutáneas por candidosis diseminada se presentan como lesiones macronodulares, de 0.5 a 1 cm de diámetro, de coloración rosa a rojo violáceo, que pueden ser únicas o distribuidas en todo el cuerpo.

La esofagitis por *Candida* es común en pacientes con inmunodeficiencia grave, los cuales presentan disfagia, sensación de obstrucción retrosternal, dolor retrosternal, náuseas y vómito.

Los factores predisponentes para que haya candidiasis generalizada son neutropenia, trasplantes, quemaduras, catéteres centrales, alimentación parenteral con lípidos, SIDA y uso de antibióticos. Los de candidiasis sistémica de adquisición nosocomial varían discretamente y se muestran en el cuadro 224-2.

Las manifestaciones de la candidiasis sistémica dependen del órgano infectado; así, se pueden presentar signos meníngeos y datos de focalización en abscesos cerebrales cuando hay afección del sistema nervioso central; insuficiencia respiratoria en casos de neumonía; insuficiencia cardíaca y arritmias en caso de endocarditis; además de hepatomegalia, esplenomegalia, endoftalmítis, artritis, osteomielitis, mielitis, datos de choque séptico como hipotensión, taquicardia, oliguria y otros.

Además de diabetes mellitus y embarazo, otros factores predisponentes de candidiasis son el uso de antibióticos de amplio espectro y de anticonceptivos orales

Cuadro 224-2. Principales factores independientes de riesgo de candidiasis sistémica

Colonización por especies de <i>Candida</i>	Neutropenia	Quimioterapia
Cateterización venosa central	Tratamiento antibiótico múltiple	Hemodiálisis
Catéter de Hickman		

La entidad llamada candidiasis mucocutánea crónica se refiere a la presencia de candidiasis superficial en piel, uñas y orofaringe; es característicamente crónica y resistente al tratamiento. Puede variar desde lesiones en una uña aislada hasta lesiones granulomatosas destructivas. En esta entidad se ha demostrado alteración de la función inmunitaria celular contra antígenos de *Candida*. Se ha vinculado con endocrinopatías, como enfermedad de Addison, hipotiroidismo, hepatitis crónica activa y diabetes mellitus. La mayoría de los pacientes con esta entidad tienen supervivencia larga, la candidiasis diseminada es rara y puede haber muerte por sepsis bacteriana.

La candidiasis del tracto urinario es muy común, y puede dar lugar a signos y síntomas de infección bacteriana de vías urinarias; en general, la sintomatología cede al cambiar los factores predisponentes (obstrucción, antimicrobianos de amplio espectro, diabetes mellitus). La candidiasis de vías urinarias superiores se divide en la producida por vía hematógena y la producida por vía ascendente, y puede presentarse como pielonefritis o como absceso renal o perirrenal.

La entidad conocida como candidiasis mucocutánea crónica se refiere a la presencia de candidiasis superficial en piel, uñas y orofaringe; es característicamente crónica y resistente al tratamiento. Puede variar desde lesiones en una uña aislada hasta lesiones granulomatosas destructivas. En esta entidad se ha demostrado alteración de la función inmunitaria celular contra antígenos de *Candida*

DIAGNOSTICO

Las especies de *Candida* pueden estar presentes en muestras clínicas como resultado de contaminación, colonización o enfermedad; por ello, para establecer un diagnóstico seguro y confiable se requiere una toma de muestra adecuada.

En el caso de infecciones superficiales es necesario observar la levadura en preparaciones en fresco con KOH a 20% o en tinción de Gram. No se considera necesario aislar al microorganismo.

En lesiones de la piel que sugieran candidiasis sistémica es necesario tomar biopsia con sacabocados (punch) y demostrar la levadura en histopatología.

Cuando se sospeche candidosis sistémica es imprescindible realizar hemocultivos, que deberán tomarse cuando menos en número de tres, con intervalos de media hora a una hora. Es común que los hemocultivos sean los que demuestren la infección por *Candida*, y ante el resultado es necesario que el clínico valore el estado del paciente para dar validez al hallazgo; en caso de que haya un cuadro clínico que sugiera infección sistémica debe iniciarse el tratamiento.

Cuando se sospeche participación del sistema nervioso central será difícil establecer diagnóstico definitivo; sin embargo, deberá realizarse punción lumbar en caso de meningitis con cultivo de líquido cefalorraquídeo en busca de hongos y cultivo del contenido de abscesos cerebrales que se drenen quirúrgicamente. Las características del líquido cefalorraquídeo son pleocitosis, con predominio de linfocitos (en promedio 600/mm³), hipoglucorraquia y proteínas elevadas; en 40% de los casos puede demostrarse *Candida* en la tinción de Gram (90% es *C. albicans*).

No hay criterios universalmente aceptados para el diagnóstico de candidiasis de vías urinarias; la presencia de la levadura, incluso con pseudomcelio, no implica infección. Los síntomas de infección y dos diferentes urocultivos positivos (el segundo después de retirar el catéter urinario en caso de estar colocado) al parecer son pruebas suficientes de la enfermedad.

En caso de infecciones superficiales es necesario observar la levadura en preparaciones en fresco con KOH a 20% o en tinción de Gram

TRATAMIENTO

Los factores predisponentes deben corregirse, tanto para tratar infecciones superficiales como sistémicas. Además de lo anterior, las infecciones superficiales se tratan con azoles tópicos (miconazol, clotrimazol, ketoconazol y otros), por lo general con buena respuesta. Debe considerarse la sensibilidad original de algunas especies a los antimicrobicos.

Todo paciente con hemocultivo positivo a *Candida* requiere tratamiento

Candida lusitanae y *Candida guilliermondii* son resistentes a anfotericina B

Candida glabrata y *Candida krusei* son resistentes a fluconazol

El riesgo de resistencia secundaria se incrementa de acuerdo con la duración de la profilaxis con antimicóticos

Cuando se diagnostique candidosis sistémica se debe usar anfotericina B en dosis de 0.3 a 0.5 mg/kg/día durante una a dos semanas, según el estado clínico y respuesta del paciente. Se ha informado respuesta adecuada a fluconazol en infecciones leves a moderadas (400 mg/día durante tres a cinco días); el uso de fluconazol en candidiasis sistémica grave debe continuarse hasta dos semanas después del último cultivo positivo.

En el caso de esofagitis por *Candida* (en pacientes con SIDA) se recomienda anfotericina B en dosis de 0.5 mg/kg/día durante tres a cinco días; si no hay respuesta adecuada debe hacerse diagnóstico diferencial con esofagitis por virus del herpes, por citomegalovirus o por el mismo virus de la inmunodeficiencia humana.

Así como no hay criterios para diagnóstico de candidiasis de vías urinarias, no hay tratamiento que haya demostrado 100% de efectividad para la misma, por lo que se recomienda irrigación vesical de anfotericina B en dosis de 0.3 mg/kg en 500 ml de solución glucosada a 5%, en infusión para 6 h, durante tres días; este tratamiento se ha comparado con fluconazol, 200 mg el primer día y 100 mg/día durante cuatro días por vía oral, con resultados semejantes, más duraderos con la terapéutica con fluconazol.

La profilaxis sólo se recomienda en pacientes con neutropenia notable (menos de 500 neutrófilos/mm³) con aplicación de fluconazol (200 mg c/12 h) mientras dure la neutropenia; y en pacientes con SIDA que tengan <50 linfocitos CD4+/mm³. En otros pacientes no se ha demostrado utilidad de la profilaxis, a menos que sea evitar los factores predisponentes ya mencionados.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bodey GP, Luna M. Skin lesions associated with disseminated candidosis. JAMA 1974;229:1466-8.
- Bonacini M, Laine L, Gal AA, et al. Prospective evaluation of blind brushing of the esophagus for *Candida* esophagitis in patients with human immunodeficiency virus infection. Am J Gastroenterol 1990;85:1385-9.
- Calderone RA, Scheld WM. Role of fibronectin in the pathogenesis of candidal infections. RID 1987;9(suppl 4):S400-3.
- Hostetter MK. Handicaps to host defense: Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. Diabetes 1990;39:271-5.
- Leu HS, Huang Ch. Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: A prospective, randomized, controlled study. CID 1995;20:1152-7.
- Lipton SA, Hickey VF, Morris JH, et al. Candidal infection in the central nervous system. Am J Med 1984;76:101-8.
- Peterson DE. Oral candidosis. Clin Geriatr Med 1992;8:513-27.
- Sobel JD. Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidosis. CID 1992;14(Suppl 1):S148-53.
- Syrjanen D, Valle SL, Anttonen J, et al. Oral candidal infection as a sign of HIV infection in homosexual men. Oral Surg 1988;55:36-40.
- Zeluff BJ. Fungal pneumonia in transplant recipients. Semin Respir Infect 1990;5:80-9.

225 ■ Giardiasis

Eduardo Mateos García
Jesús E. Caytán Martínez

DEFINICIÓN

Enfermedad caracterizada por diarrea y síndrome de malabsorción

La giardiasis es una enfermedad parasitaria causada por *Giardia lamblia*, la cual se caracteriza por diarrea y síndrome de malabsorción.

ETIOLOGÍA

Giardia lamblia (también denominada *G. hominis*) es un protozoo con dos estadios en su ciclo vital; esto es, trofozoito y quiste. El trofozoito tiene forma de gota de perfil convexo, de 12 a 14 µm de largo, con ocho flagelos dispuestos en cuatro pares y un disco adhesivo en su parte ventral; sus dos núcleos ovoides tienen cariosoma central, lo que les da su imagen característica cuando se observan en fresco. Los quistes son ovoides, de 8 a 14 µm de largo, con una pared delgada y cuatro núcleos.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En México se considera la causa más frecuente de diarrea parasitaria, con prevalencia de 14 a 70% y predominio en zonas suburbanas. El grupo de edad más afectado es el de cuatro a 12 años. Los factores predisponentes son fecalismo a ras del suelo, la ingestión de verduras y agua contaminadas, agammaglobulinemia, cirugía gástrica previa y reducción de la acidez gástrica. La enfermedad se presenta tanto en brotes como en casos aislados.

En México se considera la causa más frecuente de diarrea parasitaria

PATOGENIA

La forma infectante de *Giardia* es el quiste y se requieren 10 a 25 de ellos para iniciar la infección. Una vez ingerido muestra tropismo por la parte alta del intestino delgado; ya digerido por el pH ácido gástrico se liberan dos trofozoitos por cada quiste, los cuales se establecen en el duodeno y en la primera parte del yeyuno, sobre la superficie de las microvellosidades mediante la succión del disco ventral y la acción flagelar. Aunque no está bien entendida la fisiopatología, se ha considerado que sus efectos patógenos directos sobre el enterocito son el aplanamiento de las microvellosidades y la disminución de la producción de enzimas del borde intraluminal del enterocito, lo que da como resultado hipertrofia de las criptas e infiltrado mononuclear, así como sobrecrecimiento de las enterobacterias, diarrea crónica y esteatorrea. Al momento no se han identificado enterotoxinas de *Giardia*. Se ha encontrado que el daño de la respuesta celular y humoral (deficiencia selectiva de IgA, cirugía gástrica y uso de antiácidos) a nivel intestinal participa como otro mecanismo que favorece la implantación de *Giardia*.

Muestra gran tropismo por la parte superior del intestino delgado

Las inmunodeficiencias humoral y celular son predisponentes para la infestación por *Giardia*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico sigue a un periodo de incubación de una a dos semanas y se caracteriza por tres formas: a) estado asintomático que puede durar hasta seis meses, en el cual se excretan quistes en las heces; constituye 5 a 10% de los infectados; b) diarrea aguda autolimitada en siete a 10 días, que se presenta en 25 a 50% de los casos y se caracteriza por ser primero acuosa y abundante, y luego grasosa y fétida, sin moco, sin sangre y sin pus; se asocia a dolor y distensión abdominal, debilidad, náuseas, anorexia, regurgitación y en menor grado fiebre leve y tenesmo; otros datos clínicos menos frecuentes son artritis, urticaria y fiebre elevada, y c) estado crónico de diarrea, con malabsorción y pérdida de peso. La diarrea en pacientes con SIDA suele ser más grave y de curso más prolongado.

En pacientes con SIDA la diarrea suele ser más grave y de curso más prolongado

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El diagnóstico de giardiasis se realiza identificando trofozoitos en líquido duodenal y quistes en heces mediante la observación en fresco o en coproparasitoscópicos, los cuales tienen una sensibilidad de 98% y especificidad de 100%. Es necesario realizar al menos tres estudios coproparasitoscópicos antes de considerarla negativa. Otros mecanismos son la búsqueda de anticuerpos contra *Giardia* por inmunofluorescencia y prueba de inmunoabsorcencia ligada a enzimas (ELISA). La detección de anticuerpos

El diagnóstico se establece identificando trofozoitos en líquido duodenal y quistes en heces

séricos es de poca utilidad en la clínica y su mayor aprovechamiento es en estudios epidemiológicos. Técnicas más sofisticadas, como cultivos o amplificación de DNA específico por reacción en cadena de polimerasa, no son de uso sistemático y sólo sirven para profundizar en el estudio de la biología del microorganismo.

TRATAMIENTO Y MEDIDAS DE CONTROL

El metronidazol es el medicamento de primera elección en los adultos. Durante el primer trimestre del embarazo no se recomienda dar tratamiento si la enfermedad no es grave.

La cloración del agua no es suficiente para eliminar la viabilidad de los quistes de *Giardia*.

El metronidazol es el medicamento de primera elección en los adultos en dosis de 250 mg tres veces al día durante cinco a siete días, y en niños en dosis de 5 mg/kg tres veces al día durante siete días, con eficacia de 80 a 95%. Otros regímenes alternativos son furazolidona (100 mg c/6 h por siete a 10 días), con eficacia de 80%, y tinida/ol (2 g como dosis única). Se recomienda no dar tratamiento durante el primer trimestre del embarazo si la enfermedad no es grave.

La giardiasis puede evitarse mediante educación para la salud, como limpieza personal, preparación higiénica de alimentos y eliminación adecuada de las excretas. La cloración común del agua no elimina los quistes de *Giardia*, por lo que es pertinente hervir el agua de beber.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Adam RD. The biology of *Giardia* spp. Microbiol Rev 1991;55:706-32.
 Hill DR. Giardiasis. Issues in diagnosis and management. Infect Dis Clin North Am 1993;7:503-25.
 Solomons NW. Giardiasis: Nutritional implications. Rev Infect Dis 1982;4:859-69.
 Wolfe MS. Giardiasis. Clin Microbiol Rev 1992;5:93-100.

226 ■ Helminthiasis

Muslim Schabib Hany
 Alfredo Badager Lozano

DEFINICIÓN

El término helmintiasis se aplica a un grupo de enfermedades causadas por especies patógenas de metazoarios del filum *Nematoda* (gusanos cilíndricos), de las clases *Cestoda* o tenias y *Digenea* o duelas del filum *Platyhelminthes* (gusanos planos), y de algunas especies del filum *Acantocephala*. La helmintiasis es un ejemplo muy característico de parasitismo en el hombre, así como en otros organismos pluricelulares.

Los helmintos invaden al huésped por dos vías: a) ingestión de sus formas o fases infectantes (huevos, larvas, cisticercos, cercarias), y b) penetración de la piel intacta activamente o de modo pasivo por picadura de insectos vectores.

La participación de los helmintos como parásitos del hombre por lo general es subclínica y representa uno de los problemas más graves de salud pública; la ascariasis afecta a más de mil millones de personas en el mundo, y la uncinariasis a otros tantos; además, estos padecimientos se relacionan con la marginalidad socioeconómica.

CONSIDERACIONES BIOLÓGICAS

Estos agentes por lo común son macroscópicos, tienen considerable diferenciación orgánica y funcional, ciclo vital complejo, y capacidad de evasión inmunológica y de

La participación de los helmintos como parásitos del hombre por lo general es subclínica y representa uno de los problemas más graves de salud pública.

mlgración en sus huéspedes, intermediarios o definitivos. Los helmintos ingresan al organismo parasitado en distintas fases evolutivas según el agente; en el huésped definitivo alcanzan la etapa adulta, pero la mayor parte de las especies son incapaces de multiplicarse en éste.

EPIDEMIOLOGÍA GENERAL

En áreas endémicas, la helmintiasis sigue un patrón de distribución binomial negativo: la mayoría de los individuos infectados presentan cargas bajas de patógenos, pero 20% de estos sujetos alberga una carga alta de parásitos correspondiente a 80% de la población de helmintos. La predisposición a sufrir infección leve o intensa se relaciona en cada caso con factores geográficos, sociales, conductuales, nutricionales y seguramente (aunque de manera menos importante) también genéticos.

En áreas endémicas, la helmintiasis sigue un patrón de distribución binomial negativo: la mayoría de los individuos infectados presentan cargas bajas de patógenos, pero 20% de estos sujetos alberga una carga alta de parásitos, correspondiente a 80% de la población de helmintos

PATOGENIA

La patogenicidad de los helmintos ocurre por: a) acción directa de éstos, como succión de sangre en la uncinariasis o efectos de la mlgración de sus larvas al perforar u obstruir estructuras del sujeto parasitado, y b) respuesta del huésped ante la infección, como las lesiones granulomatosas por huevecillos de esquistosomas y las reacciones alérgicas. Hay varios factores del agente que pueden contribuir a la enfermedad; los más trascendentes son el tamaño del parásito, su multiplicidad antigénica y su tendencia a la cronicidad o a evadir la respuesta inmunitaria; son estrategias exitosas la encapsulación dentro de una reacción fibrosa (hidatidosis), la ubicación intraluminal (ascariasis), la inmunosupresión general o especial (filariasis) y la incorporación de antígenos del huésped (esquistosomiasis). La eosinofilia es un fenómeno característico de la helmintiasis: en sangre periférica, médula ósea y otros tejidos se vincula con las fases de mlgración parasitaria más que con su localización en la luz intestinal. Se ha comprobado el papel del eosinófilo en la resistencia a estas infecciones y en la protección contra helmintiasis tisulares, aunque también participan otras células inmunitarias.

Hay varios factores del agente que pueden contribuir a la enfermedad; resultan trascendentes el tamaño del parásito, su multiplicidad antigénica y su tendencia a la cronicidad o a evadir la respuesta inmunitaria

DIAGNOSTICO

El estudio clínico de la helmintiasis es similar al de otras enfermedades infecciosas, pero en el diagnóstico deben tomarse en cuenta dos características, además del área geográfica: a) en la esquistosomiasis, historia de la exposición, como nadar en estanques naturales, y en la triquinosis, ingerir carne de cerdo con cocción deficiente, y b) presencia de eosinofilia en sangre periférica. Para establecer el diagnóstico de helmintiasis intestinal, en la mayor parte de los casos es suficiente realizar el examen coproparasitológico seriado simple, pero en los individuos afectados con "cargas bajas" suelen requerirse técnicas especiales, como sedimentación, flotación, prueba de Graham o cinta de celofán. La histopatología puede resultar útil en enfermedades tisulares; esto es, en la estrongiloidosis quizá sea necesaria la biopsia intestinal; las hemoparasitosis se buscan en el frotis de sangre periférica, así como la eosinofilia.

Para establecer el diagnóstico de helmintiasis intestinal en la mayor parte de los casos es suficiente realizar el examen coproparasitológico seriado simple, pero en los individuos afectados con "cargas bajas" suelen requerirse técnicas especiales como sedimentación, flotación, prueba de Graham o cinta de celofán

La detección de anticuerpos específicos, experimental o poco accesible, complementa en las parasitosis tisulares a los métodos primarios de diagnóstico, pero conlleva dificultades para distinguir infecciones activas o pasadas. Las pruebas de elección son como sigue: ELISA en paragonimiasis y toxocariasis; inmunoanálisis ligado a enzimas (EIA) en estrongiloidosis, triquinosis, hidatidosis multilocular y opistorquiasis; contrainmunolectroforesis (CIÉ) en fasciolosis; ELISA e inmunolectrotransferencia enzimática (EITB) en neurocisticercosis y esquistosomiasis. Recientemente se está desarrollando y evaluando la investigación de antígenos mediante serología y biología molecular. Las intradermoreacciones son inespecíficas.

En los cuadros 226-1 a 226-4 se resumen los distintos helmintos, sus características de invasión, sitios de infección en el hombre, hallazgos clínicos, métodos de diagnóstico y su tratamiento. Los cuadros 226-1 y 226-2 incluyen nematodos cosmopolitas

Cuadro 226-1. Infecciones por helmintos (nematodos intestinales)

Agente causal	Entrada: fuentes/fase	Sitio de infección	Hallazgos clínicos	Método diagnóstico	Tratamiento	Notas
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Oral: suelo y verduras/huevo larvado	Intestino delgado; pulmones	Dispepsia, oclusión intestinal; síndrome de Löeffler	CPS: huevos o gusanos adultos a simple vista	Albendazol o mebendazol o pirantel	Oclusión intestinal y migración: piperazina, levamisol
<i>Enterobius vermicularis</i>	Oral: suelo y autoinfección/huevo larvado	Intestino grueso, apéndice	Prurito anal; en niños, irritabilidad	Graham: huevos y gusanos adultos	Albendazol o mebendazol o pirantel	Útil: higiene familiar y retratamiento
<i>Ancylostoma duodenale</i> ; <i>Necator americanus</i>	Percutánea: suelo/larva filariforme	Adheridos a intestino delgado	Dispepsia; eosinofilia, anemia ferropénica, hipoproteínemia	CPS/Stoll modificado: huevos y sangre oculta	Albendazol o mebendazol o pirantel; hierro	Profilaxis: control de excreta y zapatos
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Percutánea: suelo y autoinfección/larva filariforme	Pared de duodeno o yeyuno	Cólicos, diarrea; eosinofilia/mal Pg: leucocitopenia	CPS/aspirado, Bx duodenal: larvas; anticuerpos: EIA	Ivermectina o albendazol/tiabendazol	Útil: retratamiento. hiperinfección (CPS: larvas filariformes)
<i>Trichuris trichiura</i>	Oral: suelo y verduras/huevo larvado	Ciego, colon, íleon	Cólicos, prolapso rectal; anemia	CPS: huevos y sangre oculta	Mebendazol; albendazol	Cronicidad; curan 75%; útil el retratamiento

Abreviaturas: CPS, coproparasitoscópico; mal Pg, mal pronóstico; Bx, biopsia; EIA, inmunoanálisis ligado a enzimas.

Cuadro 226-2. Infecciones por helmintos (nematodos tisulares)

Agente causal	Entrada: fuentes/fase	Sitio de infección	Hallazgos clínicos	Método diagnóstico	Tratamiento	Notas
<i>Trichinella spiralis</i>	Oral: carne de cerdo cruda/larva enquistada	Músculos estriados	Mialgias, edema facial, fiebre; eosinofilia	Anticuerpos: EIA/Bx muscular: quistes de larvas; ¿antígeno?	Albendazol/mebendazol; prednisona	Intestinal: piperazina. Puede ser letal
<i>Capillaria hepática</i>	Oral: suelo/huevo larvado	Hígado, a veces pulmón	Hepatitis; eosinofilia	Bx hepática/necropsia	Mebendazol/albendazol	DD: absceso hepático
<i>Toxocara canis</i> ; <i>T. mystax</i>	Oral: suelo/huevo larvado	Hígado, ojos, pulmón, SNC	Granulomas, fiebre; eosinofilia	Bx: larvas/anticuerpos: ELISA	Dietilcarbamacina/benzimidazoles	Útil: esferoide. Tratar mascotas
<i>Lagochilascaris minor</i>	Oral: suelo/huevo larvado; o carne/¿larva enquistada?	Espacios del cuello, faringe	Abscesos fistulizados; larvas en pus	Observación directa/ Bx: larvas	Levamisol/dietilcarbamacina/tiabendazol	No beber agua contaminada
<i>Ancylostoma braziliense</i> ; <i>A. caninum</i>	Percutánea: suelo/larva filariforme	Subcutánea: piel expuesta; intestinos	Dermatitis migratoria, prurito	Antecedentes y clínica	Tiabendazol local o ivermectina/albendazol	Enterocolitis eosinofílica: <i>A. caninum</i>
<i>Onchocerca volvulus</i> (O); <i>Mansonella ozzardi</i> (M)	Percutánea: jejenes: <i>Simulium</i> (O) y <i>Culicoides</i> (M)/microfilarias	Subcutánea y ojos (O); cavidades y sangre (M)	Nodulos, xeroderma, amaurosis (O); subclínica (M)	Bx/¿serología? Prueba terapéutica (O); Bx/frotis sanguíneo (M)	Ivermectina (O/M)/anacarcina/suramina/cirugía; prednisona (O)	Profilaxis: usar ropa protectora. Control de vectores

Abreviaturas: EIA, inmunoanálisis ligado a enzimas; Bx, biopsia; DD, diagnóstico diferencial; SNC, sistema nervioso central; ELISA, prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzimas; O, oncocercosis; M, mansonelosis.

prevalentes en México y Latinoamérica; según su ubicación topográfica en el huésped se han separado en intestinales y tisulares.

INFECCIONES POR ACANTOCEFALOS

Macracanthorhynchus hirudinaceus y *Moniliformis moniliformis* son parásitos del tracto digestivo muy poco frecuentes, tanto a nivel nacional como mundial.

INFECCIONES POR PLATELMINTOS

En los cuadros 226-3 y 226-4 se resumen los cestodos y tremátodos comunes en México y Latinoamérica.

En México, las duelas *E. revolutum* y *C. sinensis* se hallaron en inmigrantes de otros países.

Cuadro 226-3. Infecciones por cestodos

Agente causal	Entrada: fuentes/fase	Sitio de infección	Hallazgos clínicos	Método diagnóstico	Tratamiento	Notas
<i>Taenia saginata</i>	Oral: carne de res cruda/ cisticerco	Intestino delgado	Asintomática (descarga de proglótidos)	Coproparasitoscopia y prueba de Graham: huevos/ proglótidos	Praciquantel/ niclosamida o albendazol	Infección solitaria; escólex inerte
<i>Taenia solium</i>	Oral: carne de cerdo cruda/ cisticerco	Intestino delgado	Asintomática o dispepsia (proglótidos)	Coproparasitoscopia y prueba de Graham: huevos/ proglótidos	Praciquantel/ albendazol o niclosamida	Infección solitaria; escólex armado. Larva: <i>C. cellulosae</i>
<i>Cysticercus cellulosae</i> ; <i>C. racemosus</i>	Oral: verduras, mano, vectores/ huevos	Músculo, cerebro, ojos	Hipertensión endocraneal, convulsiones	Biopsia: cisticerco/ TC, RM/ELISA, EITB: anticuerpos	Praciquantel o albendazol/ esferoides; cirugía	Antígeno: biología molecular o ELISA; anticormociales
<i>Echinococcus granulosus</i>	Oral: heces de perro/huevos	Hígado, pulmón	Quiste hidatídico (masa, anafilaxis)	US, TC, RM/EIAY HAI: anticuerpos	Cirugía; albendazol	Siembras. Sobreinfección
<i>Dipylidium caninum</i>	Oral: insecto (pulga)/larvas	Intestino delgado	Exposición: perro; dispepsia	Coproparasitoscopia proglótidos o restos	Praciquantel/ niclosamida	Cisticercoide (larva) y huevo: infectantes
<i>Hymenolepis nana</i>	Oral: verduras y mano/huevos; insectos/larvas	Intestino delgado	Dispepsia, diarrea y toxemia	Coproparasitoscopia: huevos	Praciquantel/ niclosamida	Infección múltiple; reinfectan: huevo o larva cisticercoide

Abreviaturas: TC, tomografía computada; RM, resonancia magnética; ELISA, prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzimas; EITB, inmuno-electrotransferencia enzimática; EIA, inmunoanálisis ligado a enzimas; HAI, hemaglutinación indirecta; US, ultrasonido.

Cuadro 226-4. Infecciones por tremátodos

Agente causal	Entrada: fase/fuentes/vector	Sitio de infección	Hallazgos clínicos	Método diagnóstico	Tratamiento
<i>Fasciola hepática</i>	Oral: metacercaria/ vegetales acuáticos (berro)/caracoles	Hígado y vías bilíares; faringe	Fiebre, hepatomegalia dolorosa; eosinofilia	CPS, aspirado duodenal o biliar: huevos/Bx hepática/EIA-CIE: anticuerpos; ¿Ag?	Bititionol/ triclabendazol
<i>Schistosoma mansoni</i>	Percutánea: cercaria/ agua/caracoles	Vénulas de colon, recto, hígado	Disentería; eosinofilia; hepatosplenomegalia; cirrosis; cor pulmonale	CPS, Kato: huevos viables/Bx rectal y hepática/HAI, ELISA, EITB: anticuerpos	Praciquantel/ oxamniquina
<i>Paragonimus mexicanus</i>	Oral: metacercaria/ cangrejos de río crudos	Pulmones, cerebro	Tos, hemoptisis, déficit neurológico, convul- siones; eosinofilia	CPS, expectoración: huevos/Bx/EUSA: anticuerpos/ tomografía de cráneo	Praciquantel/bititionol

Abreviaturas: CPS, coproparasitoscópico; Bx, biopsia; EIA, inmunoanálisis ligado a enzimas; CIÉ, contraelectroforesis; Ag, antígeno; HAI, hemaglutinación indirecta; ELISA, prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzimas; EITB, inmunoelectrotransferencia enzimática.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Alian JC. Dipstick dot for the detection of taenia coproantigens in humans. *Parasitol.* 1993;107:79.
- Cooper ES. Intestinal nematode infection in children: the pathophysiological price paid. *Parasitol* 1992;7:655.
- Eberhard ML, Lannie PJ. Laboratory diagnosis of filariasis. *Clin Lab Med* 1991;11:977.
- Forcé L. Evaluation of eight serological tests in the diagnosis of human echinococcosis and follow-up. *Clin Infect Dis* 1992;15:473.
- Harimasuta T. Trematode infections. *Infect Dis Clin North Am.* 1993;7:699.
- Hernández M. Triquinosis aguda. Epidemia de 166 casos en Ciudad Delicias, Chih. Diagnóstico por compresión tisular y tinción. *Gac Méd Méx* 1992;128:45.
- Liu LX, Weller PF. Strongyloidosis and other intestinal nematode infection. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:717.
- Ottesen EA. Filarial infections. *Infect Dis Clin North Am.* 1993;7:619.
- Palmer PES. Diagnostic imaging in parasitic infections. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:1019.
- Rosenblatt JE. Antiparasitic agents. Symposium on antimicrobial agent. *Mayo Clin Proc* 1992;67:276.
- Thompson SN, Kavaliers M. Physiological bases for parasite induced alteration of host behavior. *Parasitol* 1994;109:S119.

227 ■ Amibiasis intestinal

Luis Casanova Cardiel

DEFINICIÓN

Es la infección humana producida por el protozooario *Entamoeba histolytica*. El principal órgano que afecta es el intestino grueso, aunque también puede afectar hígado, pulmón, cerebro, piel y otros órganos.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se considera que la amibiasis intestinal es una enfermedad de distribución geográfica mundial; en los países en los que no se informa su presencia tal vez se deba más a la no

detección de casos que a una ausencia real. Es claro, sin embargo, que hay diferencias en prevalencia e incidencia entre diversos países, las cuales se relacionan con el nivel socioeconómico, y las cifras más altas corresponden a países subdesarrollados como México e India. Se considera que alrededor de 10% de la población mundial es portadora intestinal del parásito, que una de cada cien infecciones provoca alteraciones intestinales y que 10% de estas últimas tendrá invasión hepática. En México, se estima que la infección está diseminada en todo el país, con predominio en medios mal saneados y de bajo nivel socioeconómico.

La incidencia de quistes de *E. histolytica* en heces varía desde cero hasta 55.5%; la frecuencia real se estima en 20%, que correspondería a portadores asintomáticos, y la de *E. histolytica* en cuadros de diarrea con sangre oscila entre 0.8 y 14%, con un estimado real de 1 a 2%. Las variaciones encontradas se explican fundamentalmente por la metodología y experiencia para identificar el protozooario en heces, lo que implica, entre otros requisitos, contar con un buen técnico parasitólogo, lo cual no es muy frecuente en algunas zonas donde la amibiasis es endémica. La otra forma de estimar prevalencias es mediante encuestas seroepidemiológicas, que también está sujeta a sesgos y a variaciones por la metodología usada y por el nivel de anticuerpos diferente entre los sujetos de determinada población. En 1974, en México, se estimó que 5.95% de 19 442 muestras de 46 comunidades fue positivo (mediante la técnica de contrainmuno-electroforesis) para anticuerpos contra *E. histolytica*.

Aunque el comportamiento de *E. histolytica* no es por completo claro, los expertos han insistido en la división patógena y no patógena, a partir de la cual se ha tratado de buscar características ultraestructurales, en particular el patrón electroforético de isoenzimas (zimodemas) que facilite la diferenciación, dadas las dificultades que se presentan al informar sobre epidemiología de amibiasis con base sólo en morfología macroscópica. En el futuro, la información epidemiológica tendrá mayor sustento para identificar las cepas patógenas, ya sea mediante sondas de DNA específicas al microorganismo en cuestión, o por amplificación de secuencias específicas de DNA por la reacción en cadena de la polimerasa, o por identificación de respuestas específicas del huésped a antígenos amibianos, según se ha demostrado para amibiasis hepática, en la que todos los casos muestran respuesta positiva a una proteína de fusión y a un antígeno crudo amibiano.

Aunque la diferencia de *E. histolytica* patógena y no patógena no es por completo clara, los expertos insisten en esta división, que puede radicar en características ultraestructurales

AGENTE CAUSAL

Entamoeba histolytica es un protozooario del que se reconocen dos formas principales: el quiste, que es la forma infectante, la cual se excreta en las heces, es resistente al ácido, tiene una pared rígida, mide alrededor de 8 a 20 µm y debe distinguirse del quiste de *E. hartmanni*, ya que ambos tienen cuatro núcleos en su forma quística, con la diferencia de que *E. hartmanni* mide 5 a 10 µm. La transmisión de la infección resulta de contaminación fecal del agua y alimentos o por prácticas sexuales oroanales. Después de que su pared es disuelta por los ácidos gástricos e intestinales, el quiste da lugar al trofozoito, que es una célula invasora capaz de penetrar a los tejidos y producir úlceras y lesiones en diferentes órganos. La forma quística puede permanecer semanas o meses si el medio es adecuado; fuera del colon, los trofozoitos degeneran en minutos, son rápidamente destruidos por el pH gástrico, u ocurren ambos eventos.

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

La patogenia de *E. histolytica* es un proceso en el que intervienen múltiples factores, y en el que se distinguen tres sucesos principales: a) adherencia a la membrana plasmática y a componentes de la matriz extracelular, con unión del trofozoito a fibronectina, laminina y colágena; b) daño a la membrana plasmática, lisis celular y degradación de los diferentes componentes de la matriz extracelular: durante la amibiasis invasiva los trofozoitos destruyen células y tejido conectivo del huésped mediante la producción de enzimas citolíticas e hidrolíticas, entre las cuales la colagenasa y la proteína formadora de poros, entre otras, parecen ser muy importantes, y c) fagocitosis de células. Usadas e intactas, la cual se ha relacionado con virulencia.

Las lesiones en el colon pueden ser desde un engrasamiento inespecífico de la mucosa hasta las úlceras clásicas en botón de camlisa

Las lesiones en colon pueden ser desde un engrasamiento inespecífico de la mucosa hasta las clásicas úlceras en "botón de camlisa", presentes en 20 de 53 pacientes en una serie de amibiiasis intestinal. Pérez Tamayo resume las que él llama "características peculiares" de la patología amibiásica, como sigue: *a)* es altamente destructiva y causa necrosis rápida y extensa, así como licuefacción de todos los tejidos que alcanza el parásito; *b)* de modo sorprendente produce poca inflamación, sobre todo si se considera el grado de destrucción tisular; *c)* a diferencia de otras enfermedades parasitarias, no logra estimular la eosinofilia tisular; *d)* en algunos tejidos humanos por lo regular es posible encontrar en el mismo corte microscópico áreas completamente necróticas que contienen algunas amibas muertas o en proceso de muerte, próximas a campos con muchas amibas viables mezcladas con unas células inflamatorias, y otras áreas con la misma cantidad de amibas viables, pero sin inflamación ni tejido dañado; *e)* aunque exista destrucción tisular extensa, las lesiones amibianas rara vez son hemorrágicas, y *f)* cuando se administra un tratamiento antiambiiano adecuado, incluso las grandes zonas destruidas por las lesiones sanan con restitución casi completa y con notable poca cicatrización.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones asintomáticas

Cerca de 10% de la población mundial es portadora de *E. histolytica* y 90% se halla asintomática. Se desconoce si las amibas no patógenas causan algún daño a la salud del individuo, pero las patógenas serían causantes de la respuesta positiva de anticuerpos de algunos pacientes asintomáticos a antígenos amibianos o de la antigenemia que puede demostrarse.

Infección sintomática no invasiva

Los pacientes portadores de amibas patógenas o no patógenas pueden quejarse de trastornos digestivos inespecíficos. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal tipo cólico, heces líquidas y percepción por parte del individuo de aumento de los movimientos intestinales. El principal diagnóstico diferencial es con síndrome de colon irritable.

Rectocolitis aguda o disentería amibiana

Afecta a cualquier grupo de edad; tiene inicio gradual en lapso de una a tres semanas y se manifiesta con dolor abdominal en 85% de los casos, pujo y tenesmo en 99%, fiebre en 38%, y evacuaciones diarreicas sanguinolentas prácticamente en todos los pacientes. Si la presencia de sangre en heces no es macroscópica, siempre será positiva la prueba de guayaco. La mortalidad en las series más grandes es de 1.9 por ciento.

Colitis fulminante con perforación intestinal

La colitis fulminante es una complicación rara con alta mortalidad

Es una complicación rara de la amibiiasis intestinal, con alta mortalidad. Se han identificado como factores de riesgo la desnutrición, el embarazo, el uso de esteroides y la edad (más frecuente en niños). Los pacientes se presentan con un cuadro clínico de extrema gravedad, con fiebre, diarrea profusa con sangre, leucocitosis, dolor abdominal difuso, datos de irritación peritoneal y de choque séptico. Puede vincularse con absceso hepático y en ocasiones se requiere resolución quirúrgica, en la que es frecuente encontrar lesiones extensas ulceronecroticas, con perforaciones macroscópicas variables; la mortalidad de esta presentación es de casi 100 por ciento.

Megacolon tóxico

Se considera una complicación de la colitis amibiana, con ocurrencia de 0.5% de los casos y en estrecha relación con el uso de esteroides. El tratamiento es medicoquirúrgico, y suele necesitarse colectomía total.

Colitis crónica no disintérica

La mayor serie en la que se ha comprobado esta entidad es la de Pakistán e incluye 159 pacientes que tuvieron síntomas por más de un año, con diarrea intermitente, moco, dolor abdominal, flatulencia y pérdida de peso. La característica más importante en estos pacientes es que tuvieron anticuerpos séricos contra *E. histolytica* y mostraron buena respuesta a la terapéutica antiambiana. Antes de diagnosticar este cuadro clínico como síndrome de colon irritable (colitis espástica) es aconsejable buscar quistes, trofozoítos de amiba, o ambos, en heces y anticuerpos séricos contra *E. histolytica* en sangre. También es posible que coexistan ambas situaciones.

Ameboma

Los amebomas son lesiones anulares del colon, indistinguibles de un carcinoma de colon. Pueden ser lesiones únicas o múltiples y su localización más frecuente es en colon ascendente y ciego. En zonas endémicas se recomienda realizar serologías para buscar anticuerpos antiambia antes de proceder a cualquier intento de resolución quirúrgica, como se anotará en la sección de tratamiento.

Amibiasis perianal

Es una extensión de la enfermedad intestinal a la piel como resultado de traumatismos o trayectos fistulosos. Las lesiones pueden ser ulcerativas o condilomatosas, en las cuales es posible identificar trofozoítos de *E. histolytica*.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa en los datos clínicos anotados y en la identificación de trofozoítos en heces o en productos provenientes de las lesiones ulceradas. Deben examinarse cuando menos tres muestras para alcanzar aproximadamente 90% de éxito; la muestra debe procesarse en forma inmediata, y si no es así se refrigerará o se fijará. Ya se mencionó la poca resistencia del trofozoíto fuera de colon así como la pequeña cantidad de técnicos capacitados para identificar adecuadamente los trofozoítos, que muchas veces son confundidos con leucocitos. Esta es una de las razones para utilizar otros medios de diagnóstico, como la búsqueda de anticuerpos antiambia en sangre, la cual es positiva en 85% de los casos de amibiasis invasora, por lo que se considera de gran utilidad. Las aproximaciones de la biología molecular (PCR, hibridación con sondas de DNA, etc.) aún no son de aplicación generalizada, pero se espera resulten útiles para vencer estas limitaciones.

La endoscopia aunada a biopsia es una técnica útil, ya que permite observar úlceras pequeñas o áreas hemorrágicas, de las cuales es posible tomar biopsia. Sin embargo, una endoscopia normal no descarta amibiasis intestinal, ya que en los estadios tempranos se ha informado como normal.

La endoscopia es una técnica útil para observar las úlceras pequeñas o áreas hemorrágicas, de las que además se puede tomar biopsia

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye infecciones por *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia* y especies de *E. coli* invasoras. También debe incluirse la diarrea mediada

por toxinas de *Clostridium difficile*. Al descartarse las causas infecciosas, deben entrar al diagnóstico diferencial entidades como colitis ulcerativa crónica inespecífica y lesiones locales sangrantes de colon (pólipos o adenocarcinoma).

TRATAMIENTO

Los portadores asintomáticos de quistes de *E. histolytica* con zimodemos no patógenos y que tengan serología negativa para anticuerpos anti-*E. histolytica* no deben recibir tratamiento; si hay infección asintomática con ambas patógenas, los pacientes deben ser tratados debido al riesgo que tienen de desarrollar enfermedad invasiva, además de que son transmisores de este tipo de *E. histolytica*. La detección en heces y en sangre vence las dificultades para distinguir entre enfermedad patógena y no patógena.

El tratamiento en la enfermedad invasiva debe ser con metronidazol, 750 mg tres veces al día durante cinco a 10 días. El principal problema con este medicamento estriba en los efectos secundarios, que comprometen el cumplimiento del paciente al tratamiento. Una alternativa es el tinidazol en dosis de 400 mg al día durante tres días, o el secnidazol en dosis de 30 mg/kg, divididos en dos dosis un solo día. La principal ventaja de estos fármacos es que garantizan el cumplimiento del tratamiento, aunque los efectos secundarios son similares; entre ellos destaca el efecto antabuse al ingerir alcohol, por lo que debe ser proscrito por lo menos durante siete días. Otros fármacos con acción sistémica (extraluminal) son la dehidroemetina y la cloroquina; sin embargo, su utilidad es casi exclusivamente para las formas extraintestinales.

La diiodohidroxiquinoleína tiene acción sobre quistes y sobre trofozoítos sólo a nivel intestinal, ya que su absorción es deficiente. La dosis para eliminar quistes y trofozoítos intestinales es de 650 mg tres veces al día durante 20 días. Se recomienda después del tratamiento con metronidazol o alguno de sus derivados.

Los amebomas se tratan en forma conservadora con dehidroemetina (1 mg/kg/día) y metronidazol. Si son un hallazgo de laparotomía al ser confundidos con carcinoma de colon, se considera pertinente no manipularlos y sólo reseca los amebomas con perforación, o cuando exista necrosis de la pared de los mismos.

En la enfermedad invasiva, el tratamiento debe ser con metronidazol; el principal inconveniente son los efectos secundarios

Si existe sospecha de absceso piógeno, se debe administrar una cefalosporina de tercera generación, conjuntamente con metronidazol. La cefalosporina puede suspenderse si los títulos de anticuerpos contra *E. histolytica* son altos

LECTURAS RECOMENDADAS

- Benítez O, Uribe F, Navarro A, y col. Etiología de diarrea con sangre en niños de una comunidad rural. Bol Méd Hosp Infant Méx 1991;48:65-9.
- Cruz-Reyes JA, Ackers JP. A DNA probe specific to pathogenic *Entamoeba histolytica*. Arch Med Res 1992;23:271-5.
- González-Ruiz A, Haque R, Rehman T, et al. A monoclonal antibody for distinction of invasive and noninvasive clinical isolates of *Entamoeba histolytica*. J Clin Microbiol 1992;30:2807-13.
- Guarner V. Tratamiento de la parasitosis producida por *Entamoeba histolytica*. En: Kretschmer RR (ed). Amebiasis. Infección y Enfermedad por *Entamoeba histolytica*. México: Trillas, 1994;263-81.
- Martínez-Palomo A, González RA, Chávez B. Biología celular del efecto citopático de *Entamoeba histolytica*. En: Kretschmer RR (ed). Amebiasis. Infección y Enfermedad por *Entamoeba histolytica*. México: Trillas, 1994;65-77.
- Pardo-Gilbert A. Frecuencia de la rectocolitis amebiana aguda en diversas unidades del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Distrito Federal y en el Valle de México. Arch Invest Méd 1971;2(Suppl 1):335-9.
- Pérez-Tamayo R, Becker I, Montfort I, Pérez MR. Patobiología de la amebiasis. En: Kretschmer RR (ed). Amebiasis. Infección y Enfermedad por *Entamoeba histolytica*. México: Trillas, 1994; 157-87.
- Rohana P, Rojkind MM. Purification and partial characterization of an hemolytic activity from *Entamoeba histolytica*. Arch Med Res 1992;23:243-8.
- Romero JL, Descoteaux S, Reed S, Orozco E, Santos J, Samuelson J. Use of polymerase chain reaction and nonradioactive DNA probes to diagnose *Entamoeba histolytica* in clinical samples. Arch Med Res 1992;23:277-9.
- Sargeant PG, Williams JE, Greene JD. The differentiation of invasive and non invasive *Entamoeba histolytica* by isoenzyme electrophoresis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1978;72:519-21.
- Walsh JA. Prevalence of *Entamoeba histolytica* infection. En: Ravdin JI (ed). Amebiasis: Human Infection by *Entamoeba histolytica*. New York: John Wiley & Sons 1988;93-105.

228 ■ Amibiasis hepática

Luis Casanova Cardiel

DEFINICIÓN

La amibiasis hepática es la infección humana que se deriva de la invasión de *E. histolytica* al hígado.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El absceso hepático amibiano es frecuente en países donde hay endemlidad de infección por *E. histolytica* (como India y México). En este último país se encontró en 5.8% de una serie de necropsias; sin embargo, en los últimos años se ha demostrado disminución de la prevalencia y la mortalidad. En los hospitales del IMSS, la mortalidad se redujo de 6.3 % en 1971 a 1 % en 1987. En el informe de casos nuevos de enfermedades transmisibles notificados a la octava semana de 1999 por entidad federativa, Guanajuato y Nuevo León fueron los estados con más casos nuevos (120 en total); luego Michoacán, Coahuila y Veracruz (con 115, 90 y 57 casos nuevos, respectivamente). Esta entidad patológica afecta más a hombres que a mujeres, en una proporción de 10 a 13:1; puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente entre los 20 y los 50 años.

FISIOPATOLOGIA Y PATOGENIA

La invasión hepática de *E. histolytica* es por vía hematógena, a través de la circulación portal. Ya en el hígado induce la formación de necrosis bien circunscrita, con una lesión cavitaria llena de detritus celulares. La pared de esta cavidad presenta fibroblastos, macrófagos y linfocitos, con pocos neutrófilos. Antes de que se comprobara que el efecto destructivo sobre el tejido hepático era secundario a la liberación del contenido leucocitario, se pensaba que *E. histolytica* era directamente la causa. Se demostró que las cepas aisladas a partir de pacientes con absceso hepático amibiano fueron resistentes a la lisis por complemento humano, a diferencia de las aisladas de pacientes asintomáticos. Esta es la razón por la cual se considera que la capacidad para resistir la respuesta humoral es una determinante importante de la virulencia de *Entamoeba histolytica* patógena. El absceso hepático amibiano es único en dos terceras partes de los casos y se localiza en el lóbulo derecho en 77%, principalmente en las porciones externa, posterior y superior del hígado.

La invasión hepática de *E. histolytica* es por vía hematógena, a través de la circulación portal. Ya en el hígado induce la formación de necrosis bien circunscrita, con una lesión cavitaria llena de detritus celulares

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más común es dolor en hipocondrio derecho, que puede ser de tipo pleurítico y referido al hombro derecho. Hay dolor en hipocondrio izquierdo en 5% de los casos, y puede ser indicativo de absceso del lóbulo izquierdo. Se presentan fiebre y escalofríos en más de 90% de los pacientes; la fiebre se encuentra entre 38 y 40°C y es más característica de abscesos agudos (<10 días). En 13% de los pacientes puede haber únicamente febrícula, por lo que esta entidad debe formar parte del diagnóstico diferencial de fiebre de origen oscuro. Los síntomas gastrointestinales son variados e inespecíficos. Más de 80% de los pacientes tiene tos seca, pero es importante anotar que es posible que un tercio tenga tos productiva, que puede sesgar el diagnóstico.

El dolor en hipocondrio derecho y la fiebre son los síntomas más frecuentes

Entre los signos más importantes se halla puñopercusión positiva o digitopresión hepática. La hepatomegalia se encuentra en 50% de los pacientes. A nivel pulmonar

pueden encontrarse estertores crepitantes en la base pulmonar derecha o ruidos respiratorios disminuidos en este mismo nivel.

En el cuadro 228-1 se muestran los datos clínicos de dos series recientes, la primera de India, que incluye 200 pacientes estudiados entre 1989 a 1991, y la segunda de México, que comprende 140 casos, en los cuales en forma prospectiva se investigaron diferencias en datos clínicos y paraclínicos entre pacientes con complicaciones y sin ellas.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Además del valor de los datos clínicos anotados se requiere de estudios paraclínicos para ratificar el diagnóstico. Los datos de laboratorio que se muestran en el cuadro 228-2 comprenden leucocitosis $> 10\,000$ células/mm³ y fosfatasa alcalina en más de 75% de los casos; elevación de enzimas hepáticas de dos a tres veces su valor normal; hiperbilirrubinemia en raras ocasiones, por lo que es importante anotar que la ictericia es más obstructiva (depende más del sitio, el tamaño y el número de abscesos) que hepatocelular. La ictericia grave se relaciona con complicaciones, como superinfección bacteriana del absceso y alta mortalidad.

Más de 90% de pacientes con amibiasis invasiva presenta anticuerpos contra *E. histolytica*. Esta respuesta de anticuerpos se presenta en 94 a 100% de los sujetos infectados con zimodemos patogénicos, contra 2 a 4% de pacientes con zimodemos no patogénicos. Los títulos de anticuerpos se correlacionan con la duración de la enfermedad y pueden ser negativos en los primeros días de la infección aguda, por lo que si esto ocurre ante una fuerte sospecha clínica, deben repetirse las serologías a los cinco a siete días después del resultado negativo. No hay demostración de que los títulos altos indiquen enfermedad más grave. En la actualidad se cuenta con técnicas más finas de detección de anticuerpos, que señalan en forma más clara enfermedad aguda y respuesta específica.

La radiografía de tórax puede demostrar elevación del hemidiafragma derecho, atelectasia basal o derrame pleural.

El ultrasonido ha desplazado al gammagrama hepático; en la actualidad es suficiente encontrar una imagen característica para iniciar el tratamiento. En pocos casos está

La radiografía de tórax puede demostrar elevación del hemidiafragma derecho, atelectasia basal o derrame pleural

Cuadro 228-1. Características clínicas del absceso hepático amibiano

	Muñoz y col. Complicaciones		Tony y col.
	Sí	No	
Dato clínico	n - 16	n - 124	n - 200
Dolor	—	—	184 (92%)
Fiebre	—	—	176 (88%)
Ictericia	6(37.5%)	13(10.5%)	35 (18%)
Hepatomegalia	—	—	184 (92%)
Digitopresión positiva	—	—	182 (91%)
Abdomen agudo	9 (56%)	0	—
Inminencia de rotura	7 (44%)	0	—
Sin respuesta al tratamiento	5(31%)	19(15%)	—
Absceso grande	4 (25%)	9 (7%)	—
Sepsis	4 (25%)	0	—
Derrame pleural	3(19%)	8(6.5%)	—
Abscesos múltiples	2 (12.5%)	3 (2%)	—
Insuficiencia hepática	2 (12.5%)	0	—

Cuadro 228-2. Datos de laboratorio de pacientes con absceso hepático amibiano

Prueba	Media	± DE
Hb	1.5	1.7
Hematócrito	35	4.8
Leucocitos	16 597	5 690
Polimorfonucleares	83%	7%
En banda	9%	10%
Bilirrubinas totales (mg/100 ml)	1.5	1.6
AST (a veces mayor que lo normal)	2.5	2.2
ALT (a veces mayor que lo normal)	1.8	1.1

DE, desviación estándar; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa.

indicado realizar tomografía axial computada, en los cuales se debe conocer con exactitud la localización del absceso, como guía para punciones de evacuación o para diferenciar entre absceso hepático y lesiones de órganos vecinos, como páncreas, vesícula biliar y espacios subfrénicos. Es útil saber que la inyección de medio de contraste produce un halo hiperdenso en la periferia de la lesión en 85% de los casos.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Una vez demostrada la lesión hepática por estudios no invasivos, el más importante diagnóstico diferencial debe establecerse con abscesos piógenos, que en general se presentan en ancianos que muestran una enfermedad grave con fiebre, dolor y hepatomegalia dolorosa. La leucocitosis $> 20\,000$ células/mm³ es rara en los abscesos amibianos no complicados y frecuente en los piógenos. Es más común que los abscesos piógenos sean múltiples, y en 50% de los casos hay una causa reconocible, como enfermedad vesicular, sepsis, cirugía abdominal reciente y politraumatismo; estos signos, sin embargo, pueden estar presentes en los abscesos amibianos.

Debe establecerse diagnóstico diferencial con absceso hepático piógeno

TRATAMIENTO

El tratamiento médico es de primera elección. El metronidazol (10 mg/kg) en tres dosis al día ha curado a más de 90% de los enfermos. En México suele asociarse con dehidroemetina (1 mg/kg/día). Los dos medicamentos se administran durante 10 días. No hay un estudio que demuestre la necesidad de esta combinación. La literatura anglosajona recomienda añadir dehidroemetina para pacientes con enfermedad grave o para aquellos que presentan recaída; en este último caso, otra alternativa es administrar metronidazol a las mismas dosis, en asociación con cloroquina en dosis de 600 mg base durante dos días, seguidos por 300 mg base diarios durante dos a tres semanas.

Entre las indicaciones para realizar drenaje se hallan descartar absceso piógeno cuando hay fuerte sospecha clínica; que persistan los síntomas después de tres a cinco días de tratamiento médico y haya posibilidad de rotura o localización en lóbulo izquierdo con posibilidad de rotura.

Se ha demostrado que la mortalidad es mayor cuando se realiza drenaje abierto que con tratamiento médico. El drenaje quirúrgico debe usarse sólo en abscesos grandes del lóbulo izquierdo que no puedan ser drenados por vía percutánea, así como en las roturas hacia peritoneo o pericardio y para tratamiento de superinfecciones bacterianas.

El tratamiento médico consiste en la administración de metronidazol; en México suele vincularse con dehidroemetina, sin estar validada su eficacia

Las indicaciones para tratamiento quirúrgico son inminencia de rotura en abscesos grandes, principalmente del lóbulo izquierdo, rotura a peritoneo o pericardio

Se ha demostrado que la mortalidad es mayor cuando se realiza drenaje abierto en comparación con tratamiento médico

LECTURAS RECOMENDADAS

Epidemiología. Sistema Único de Información. México 1999; 16:10.

Flores-Barroeta F, Saavedra-Shimldzu R, Velasco-Aviles F. Invasión de *Entamoeba histolytica* a diversos órganos y tejidos en sujetos humanos. Arch Invest Méd 1970;1:S129.

- Jackson TFGH, Gathiram V, Simjee AE. Seroepidemiological study of antibody responses to the zyniodemes of *Entamoeba histolytica*. Lancet 1985;2:716.
- Muñoz LE, Botello MA, Carrillo O, Martínez AM. Early detection of complications in amebic liver abscess. Arch Med Res 1992;23:251-3.
- Myung K, Burch D, Jackson TFGH, Stanley SR. Serodiagnosis of invasive amebiasis using a recombinant *Entamoeba histolytica* antigen-based ELISA. Arch Med Res 1992;23:285-8.
- Ramos E, Martínez MF, Velasco AF, y col. Amlbiasis. Estudio comparativo de dos grupos de 5000 necropsias del Hospital General "Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional. Arch Invest Méd 1986;17(Suppl2):251.
- Reed SI, Sargeant PG, Braude AL. Resistance to lysis by human serum of pathogenic *Entamoeba histolytica*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1983;77:248.
- Tanimoto-Welki M, Sigler-Morales L, Treviño GMN, Gallardo AVE, Pérez RJ. Amlbiasis ¿Ha variado su expresión clínica? Rev Gastroenterol 1989;54:163.
- Tony JC, Martin TK. Profile of amebic liver abscess. Arch Med Res 1992;23:249-50.
- Tsutsuml V, Mena-López R, Anaya-Velázquez F, et al. Cellular basis of experimental amebic liver abscess formation. Am J Pathol 1984;117:81.

229 ■ Cisticercosis

Carlos Pérez Gallardo

DEFINICIÓN

La principal causa de crisis convulsivas de inicio tardío en México es la neurocisticercosis

Es la infección tisular ocasionada por la forma larvaria de *Taenia solium*, en la cual el hombre actúa como huésped intermediario; en México es la principal causa de crisis convulsivas de inicio tardío (después de los 20 años de edad) y de hipertensión intracraneal.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Taenia solium es un gusano plano que se adquiere al consumir carne de cerdo mal cocida que contenga cisticercos vivos, los que se liberan en duodeno o yeyuno por la acción del jugo gástrico; el escólex se evagina y se adhiere con sus ganchos a la pared intestinal en donde se convierte en una *Taenia* adulta de 2 a 7 m de largo que puede vivir más de 25 años adherida a la mucosa de la porción proximal del intestino delgado del hombre; es hermafrodita y puede tener hasta 1 000 proglótides, con 50 000 huevecillos o más cada uno, los cuales se excretan en las heces e infectan al hombre y a los animales al ser ingeridos.

Para que se produzca cisticercosis debe haber autoinfección fecal-oral en un sujeto parasitado por *Taenia*, o ingerir alimentos contaminados con huevecillos

Para que se produzca cisticercosis debe ocurrir autoinfección fecal-oral en un sujeto parasitado por *Taenia* o ingerir alimentos contaminados con huevecillos, de los cuales eclosiona la larva después de su paso por el estómago (sitio en el cual la pared del quiste sufre la acción del ácido clorhídrico). La larva es capaz de atravesar la mucosa intestinal, diseminarse por vía hematogena y enquistarse en varios tejidos, como músculo, tejido subcutáneo, ojo y sistema nervioso central, tanto en espacio subaracnoideo como en áreas intraventriculares o periventriculares; permanece viva durante tres a cinco años, después de los cuales degenera y se calcifica. Su presencia en el parénquima cerebral es causa de crisis convulsivas, y cuando se localiza en el sistema ventricular ocasiona hidrocefalia no comunicante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son secundarias al número y localización de los cisticercos, al efecto de la lesión que ocupa espacio y a la magnitud de la respuesta del huésped. La

fase inicial aguda, que corresponde a la invasión de los tejidos, se manifiesta por fiebre, mialgias, cefalea y eosinofilia, que incluso puede detectarse en el líquido cefalorraquídeo. Es frecuente que esta fase inicial pase inadvertida, por lo que no se diagnostica, sobre todo cuando la invasión no es muy importante. En la neurocisticercosis se pueden presentar los siguientes síndromes clínicos en orden de frecuencia: *a)* epilepsia, que puede ser generalizada o parcial; *b)* hipertensión intracraneal, por lo general secundaria a hidrocefalia obstructiva, con cefalea intensa, náuseas, vómito, papiledema, diplopía y pérdida de la agudeza visual, incluso ceguera; *c)* trastornos mentales: cambios de la personalidad, irritabilidad, depresión; *d)* síndrome meníngeo, en particular por afección de las membranas basales, con aracnoiditis adherente extensa, trombosis arterial y daño a pares craneales, y *e)* síndrome de Bruns, en el cual los quistes con localización ventricular o en el acueducto cerebral ocasionan hipertensión intracraneal por bloqueo intermitente.

Los quistes racemosos son formas aberrantes poco comunes, con múltiples ramificaciones no enquistadas, sin escólex, que alcanzan hasta 10 cm de diámetro; se encuentran en el espacio ventricular y subaracnoideo, donde causan aracnoiditis adherente y la consecuente hidrocefalia obstructiva. Los quistes de médula espinal pueden ser intrarraquídeos o extrarraquídeos y originan síntomas por aracnoiditis o por compresión. La cisticercosis ocular suele consistir en un quiste aislado y sus síntomas incluyen dolor periorbitario, escotomas y deterioro progresivo de la agudeza visual; se observa hemorragia y papiledema, desprendimiento retiniano, iridociclitis y coriorretinitis. La invasión subcutánea y muscular se manifiesta por nódulos fijos que aparecen en diferentes épocas y se manifiestan por discreto dolor y molestias a la presión.

Los síndromes neurológicos de la cisticercosis consisten en epilepsia (generalizada o parcial); hipertensión intracraneal; trastornos mentales (depresión, irritabilidad, etc.); síndrome meníngeo; síndrome de Bruns; aracnoiditis o compresión raquídea; cisticercosis ocular

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se fundamenta en los antecedentes epidemiológicos (vivir en un área endémica), el cuadro clínico sugestivo y los hallazgos mediante imagenología y pruebas inmunoenzimáticas; el diagnóstico de certeza requiere la demostración del cisticerco.

La imagenología es fundamental como prueba paradigática

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Cuando el cisticerco se aloja en el trayecto de la circulación del líquido cefalorraquídeo se puede encontrar pleocitosis linfocítica o eosinofílica, hipoglucoorraquia e hiperproteínoorraquia de grado variable; en caso de obstrucción, los niveles de proteínas suelen ser muy elevados. La tomografía axial computada de cráneo y la resonancia magnética nuclear pueden mostrar lesiones parenquimatosas, ya sean quísticas o sólidas, de número y tamaño variable, con reforzamiento alrededor de la lesión en la fase inflamatoria tisular o encefalítica; en etapas posteriores sólo se observan lesiones calcificadas dispersas en ambos hemisferios. La tomografía axial computada es más sensible para detectar lesiones calcificadas y la resonancia magnética es mejor para identificar lesiones quísticas pequeñas, en particular las intrarraquídeas y las localizadas en orificios. Estas técnicas han aumentado la habilidad de los clínicos para detectar y definir la naturaleza de las lesiones que ocupan espacio en el sistema nervioso central; sin embargo, debido a su poca especificidad es recomendable realizar pruebas inmunoenzimáticas para apoyar el diagnóstico. La más utilizada es la detección de anticuerpos (IgG) en suero y líquido cefalorraquídeo mediante prueba ELISA, con informes de sensibilidad que van de 75 a 100%; puede haber reacciones cruzadas con hidatidosis y filariasis. La detección de anticuerpos mediante la técnica de la prueba Western blot, con el uso de antígenos glucoproteínicos purificados (la GP24 del cisticerco) evita estas reacciones cruzadas, aunque es un procedimiento más costoso y más complejo. Las pruebas serológicas no distinguen entre enfermedad activa o inactiva, por lo que no son útiles para estimar el pronóstico o desenlace de los pacientes tratados en forma médica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es albendazol, 15 mg/kg/día divididos en dos tomas al día administrados durante ocho a 30 días por vía oral, con dosis máxima diaria de 800 mg;

El tratamiento de elección es albendazol en dosis de 15 mg/kg/día

El praziquantel tiene poca eficacia en neurocisticercosis ventricular

es más eficaz que el praziquantel (84% en comparación con 62%), que se usa en dosis de 50 mg/kg/día divididos en tres dosis al día durante 14 días.

Estudios no controlados sugieren poca o ninguna eficacia del praziquantel en la enfermedad intraventricular. Los pacientes con encefalitis aguda grave por cisticercosis no deben recibir tratamiento durante la fase aguda. El uso de esteroides es una práctica común, aunque su utilidad no está bien demostrada. En pacientes con cisticercosis ocular no debe usarse praziquantel. La presencia de convulsiones indicará la necesidad de prescribir anticonvulsivos adecuados para cada caso. La cirugía está indicada cuando hay hidrocefalia o quistes ventriculares y espinales. La respuesta al tratamiento, con disminución del tamaño de las lesiones como respuesta al mismo, puede esperarse a los tres meses.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Botero D. Taeniasis and cysticercosis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:683.
 Cuatrecasas AC, García-Bobadilla J, Guerra LG, Martínez FM, Kaim B. Neurocysticercosis: Focus on Intraventricular Disease. *Clin Infect Dis* 1997;24:157-64.
 Del Brutto OR, Sotelo J. Neurocysticercosis: an update. *Rev Infect Dis* 1988; 10:1075.
 Planearte A, Fexas M, Flisser A. Reactivity in ELISA and dot blot of purified GP 24, an immunodominant antigen of *Taenia solium*, for the diagnosis of human neurocysticercosis. *Int J Parasitol* 1994;24:733-8.
 Richards F. Laboratory diagnosis of cysticercosis. *Clin Lab Med*. 1991;11:1011.

230 ■ Triquinosis

Juan José Terrazas Estrada
 Ignacio Cavildo Bernal

DEFINICIÓN

T. spiralis es un nematodo tisular sin huésped intermediario; el gusano en etapa de larva y adulto se desarrolla en el mismo individuo

Es una zoonosis causada por la larva de *Trichinella spiralis*, la cual provoca miositis por invasión muscular. *T. spiralis* es un nematodo tisular sin huésped intermediario; el gusano en etapa de larva y adulto se desarrolla en el mismo individuo.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La infección ocurre después de la ingestión de carne cruda o mal cocida que contiene larvas infectantes

La infección humana es cosmopolita y se presenta en brotes. Los gusanos adultos viven en el intestino del hombre, de cerdos, osos, ratas y la mayor parte de carnívoros, incluso en animales marinos. Hay tres subespecies que reflejan tres ciclos selváticos diferentes: ártica, templada y tropical. Cada una ocasiona diferentes patrones epidemiológicos y tal vez patógenos. La infección ocurre después de la ingestión de carne cruda o mal cocida que contiene larvas infectantes. Se ha informado de brotes después del consumo de animales silvestres; sin embargo, es más importante el ciclo de vida doméstico, en el que la infección es en primer término en el hombre y en el cerdo. Los países más frecuentemente afectados en América Latina son Argentina, Chile, Uruguay y México; en este último, Zacatecas es uno de los estados más afectados.

PATOGENIA

Después de la ingestión de carne infectada, las larvas son liberadas por acción del jugo gástrico, con invasión de la mucosa intestinal e inicio del proceso de diferenciación

sexual. La cópula se lleva a cabo a las 48 horas en la mucosa duodenal, donde la hembra anida; en la submucosa producen hiperemia, edema e infiltrado inflamatorio, para llegar a los conductos y ganglios linfáticos mesentéricos. Durante esta migración nacen cerca de 1 500 larvas en un periodo de tres a cinco semanas; la mayor parte cruzan la mucosa intestinal y alcanzan el hígado a través del sistema porta, luego el corazón y los pulmones, y por el sistema arterial se distribuyen por todo el cuerpo; las larvas se alojan sobre todo en los músculos estriados, como diafragma, músculos intercostales, cuádriceps, lengua, maseteros, orbiculares y otros, ocasionando degeneración basofílica e infiltrado linfocítico y eosinofílico que condiciona trastornos motores graves; en estos casos puede ocurrir miocarditis, meningitis y encefalitis. Hacia la tercera semana, las larvas son infectantes y repetirán el ciclo si son ingeridas por otro huésped; en el músculo absorben los nutrientes de éste e incrementan su longitud, en tanto la pared del quiste se engruesa y calcifica después de seis a 18 meses. Las larvas se pueden mantener viables en el músculo durante varios años, y las que alcanzan otros tejidos son rápidamente destruidas. En un estudio realizado en 128 pacientes con triquinosis no se demostró que fuera crónica 10 años después del brote.

Las larvas se alojan principalmente en los músculos estriados (diafragma); los músculos intercostales (cuádriceps, lengua), maseteros, orbiculares y otros, lo cual ocasiona degeneración basófila e infiltrado linfocítico y eosinofílico que condiciona trastornos motores graves. En los casos graves se puede presentar miocarditis, meningitis y encefalitis

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección es asintomática en la mayor parte de los casos. Las manifestaciones clínicas dependen del tamaño del inoculo (50 a 100 larvas por gramo de músculo se relacionan con enfermedad grave), de la subespecie del parásito y de la etapa del ciclo biológico en que se encuentre, además del estado inmunitario y la edad del huésped.

Se consideran tres periodos clínicos:

- *Intestinal.* Dura uno a siete días y los síntomas son dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea y ocasionalmente fiebre; con la ingestión masiva de larvas puede presentarse enteritis fulminante.
- *Migración y penetración a las células musculares.* Inicia al final de la primera semana y dura hasta seis semanas; se caracteriza por edema (principalmente de cara y párpados), fiebre, dolor y debilidad muscular intensos; en ocasiones aparece disfagia, erupción macular o petequeal y hemorragias retinianas o subungueales en astilla. La neumonitis se caracteriza por hemoptisis; la afección del sistema nervioso central por meningitis, encefalitis, delirio, psicosis y coma. Otras complicaciones son nefritis, peritonitis y miocarditis como causa principal de los casos raros fatales.
- *Convalecencia.* Dura meses a años. El único síntoma puede ser dolor muscular que se vuelve evidente o se incrementa con el ejercicio. Se han informado casos de atrofia muscular permanente.

Se consideran tres periodos clínicos de la enfermedad: intestinal, migración y penetración a las células musculares y convalecencia

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Debe sospecharse triquinosis ante un brote familiar o comunitario de fiebre, dolor muscular intenso y eosinofilia vinculados con la ingestión común de carne de cerdo mal cocida (principalmente chorizo). La eosinofilia varía entre 15 y 50% de la cuenta diferencial de leucocitos. En casos graves, la leucocitosis con eosinofilia puede desaparecer por completo, lo cual constituye un factor de mal pronóstico. La velocidad de sedimentación globular suele ser normal. La elevación de creatinfosfocinasa, aldolasa y deshidrogenasa láctica indica afección muscular importante. Puede observarse hipergammaglobulinemia con inversión de la relación albúmina/globulina. La prueba serológica más usada es la de inmunoabsorbencia ligada a enzimas (ELISA), que detecta anticuerpos específicos a partir de la primera semana de infección, por lo que deben realizarse determinaciones seriadas cada cuatro semanas para descubrir seroconversión o incremento de los títulos. Rara vez se observan gusanos adultos en las heces. En la segunda semana las larvas pueden encontrarse excepcionalmente en sangre, aspirado duodenal o líquido cefalorraquídeo.

Debe sospecharse triquinosis ante un brote familiar o comunitario de fiebre, dolor muscular intenso y eosinofilia asociados a la ingestión común de carne de cerdo mal cocida

DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo se establece en la tercera o cuarta semana al demostrarse el parásito en biopsia o impronta de músculo gastrocnemio, pectoral o deltoides.

TRATAMIENTO

El antihelmíntico de elección es el tiabendazol

No existe tratamiento satisfactorio para la triquinosis y lo común es reposo y uso de ácido acetilsalicílico. Pueden usarse corticosteroides en casos graves, pero siempre debe utilizarse un antihelmíntico; el de elección es tiabendazol (50 mg/kg/día), aunque es difícil conseguirlo en México, por lo que se utiliza mebendazol o albendazol en dosis de 200 a 400 mg c/8 h por tres días y luego 400 a 500 mg c/8 h por 10 días más en adultos; en niños, la dosis es de 50 mg/kg/día en dos tomas durante cinco días.

PROFILAXIS

Lo más importante es el control de la carne de cerdo para consumo humano. Se recomienda ingerir carne bien cocida. No se han creado vacunas eficaces.

PRONOSTICO

Es bueno, ya que la mortalidad es menor de 1%, en general por complicaciones cardíacas o respiratorias que se presentan en 5 a 20% de los casos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Anónimo. Drugs for parasitic infections. The Medical Letter 1998;40(1017):9.
 Jongwutiwes S, Chantachum N, Kraivichian P, et al. First outbreak of human trichinellosis caused by *Trichinella pseudospiralis*. Clin Infect Dis 1998;26:111-5.
 Winter MD, Bail ML, Altringham JD, Lee DL. The effect of *Trichinella spiralis* and *Trichinella pseudospiralis* on the mechanical properties of mammalian diaphragm muscle. Parasitology 1994;199:123.

231 ■ Leishmaniasis

Luis Casanova Cardiel

DEFINICIÓN

La leishmaniasis es una infección protozoaria causada por varias especies y subespecies del género *Leishmania*, que además de parasitar al hombre también parasitan a animales domésticos y silvestres.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y ETIOLOGÍA

Las leishmaniasis están distribuidas ampliamente en las regiones tropicales y subtropicales del mundo. La variedad visceral es producida por *Leishmania donovani* y *Leishmania*

infantum en el viejo mundo, y por *Leishmania chagasi* en América. Las variedades cutánea y mucocutánea son producidas por *L. trópica*, *L. major* y *L. aethiopica* en el viejo mundo, y por *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. mexicana*, *L. amazonensis* y otras en el nuevo mundo.

Los vectores son dípteros de la subfamilia *Phlebotominae* (flebotomos) pertenecientes a los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*; este último es el único comprobado en México. Se distinguen tres variedades clínicas: 1) variedad visceral (llamada también kala-azar); 2) variedad cutánea, y 3) variedad mucocutánea (llamada también espundia). Algunos autores suelen incluir otras dos variedades clínicas en relación con la visceral; una asociada a la infección por VIH en pacientes europeos y otra forma moderada en algunos soldados estadounidenses que estuvieron en el Golfo Pérsico y que presentan sintomatología inespecífica; también se ha informado en niños en Brasil, donde es calificada como subclínica. Los reservorios de la leishmaniasis tegumentaria son roedores silvestres, y los de la variedad visceral son cánidos silvestres y domésticos.

Se distinguen tres variedades clínicas de leishmaniasis: visceral, cutánea y mucocutánea, aunque en países como Brasil y Estados Unidos se informa sobre una forma moderada de leishmaniasis visceral

AGENTE CAUSAL

El protozooario es intracelular y al parecer tiene mecanismos para neutralizar las enzimas lisosómicas del macrófago. En el estadio intracelular carece de flagelo, forma llamada amastigote, que es ingerida por el vector al picar al reservorio; en el intestino de los flebotomos adquiere la forma flagelada, llamado promastigote, que es la forma infectante al ser introducida con la picadura del flebotomo a un nuevo huésped susceptible. En México, las leishmaniasis se distribuyen al menos en 17 estados: Coahuila, Nuevo León y el norte de Tamaulipas; Yucatán y sureste de Chiapas (quizá con alta endemicidad para kala-azar), y Veracruz, Tabasco, Campeche, Yucatán y zona del golfo de Quintana Roo, Oaxaca, Guerrero, Michoacán, Jalisco y Pacífico de Nayarit; San Luis Potosí, Morelos y zona centro de Puebla, para el resto.

INMUNOLOGÍA

Los patrones de respuesta humoral y celular varían de acuerdo con la variedad clínica. Tanto en las formas cutáneas como en la visceral puede demostrarse respuesta de anticuerpos (ya sea mediante prueba ELISA o por inmunofluorescencia indirecta). La inmunidad celular se evalúa mediante la prueba de sensibilidad tardía con leishmanina (reacción de Montenegro) o por proliferación linfocítica en respuesta a antígenos de leishmania. Estas pruebas resultan positivas en sujetos con enfermedad cutánea y negativa en pacientes con enfermedad visceral activa, con positividad si hay curación postratamiento. La resistencia a la leishmaniasis se correlaciona con la presencia de esta inmunidad mediada por células; en la variedad cutánea diseminada existe anergia y hay gran cantidad de microorganismos en las lesiones, que característicamente no se ulceran; el infiltrado linfocitario es escaso, y en general la respuesta del paciente al tratamiento es escasa. En este tipo de leishmaniasis se han demostrado células supresoras específicas de antígeno. Por lo contrario, en la leishmaniasis cutánea localizada hay respuesta inmunitaria celular normal asociada a lesiones que se ulceran, con pocos microorganismos y un gran infiltrado linfocitario, incluso con células gigantes, positividad para hipersensibilidad tardía y buena respuesta al tratamiento, las cuales en ocasiones sanan sin atención médica. Esta respuesta es similar a la observada en la lepra; incluso a la forma diseminada se le llama también leproide. La expresión de quimlocinas también es diferente entre las variedades localizada y difusa; en la forma localizada se encuentran niveles altos de la proteína quimioatrayente de macrófagos, la cual puede estimular los mecanismos microbicidas del macrófago, en tanto que en la forma difusa se encuentran niveles altos de la proteína inflamatoria del macrófago *ip*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La leishmaniasis cutánea localizada, llamada también úlcera de los chicleros, se caracteriza por una lesión ulcerada pequeña y única, por lo general redonda, de bordes indura-

La leishmaniasis cutánea localizada, también llamada úlcera de los chicleros, se caracteriza por una lesión pequeña y única, redonda, de fondo limpio e indolora, que aparece 15 a 20 días después de la picadura

La leishmaniasis cutánea diseminada se inicia con un nódulo sin ulceración, que por diseminación linfática forma nódulos múltiples

La leishmaniasis mucocutánea produce varios cuadros clínicos caracterizados por nódulos, pápulas y ulceración de grados variables

La leishmaniasis visceral es una infección que afecta al sistema fagocítico mononuclear de médula ósea, hígado y bazo. Suele presentarse en forma endémica, pero existen casos esporádicos y epidémicos

dos, fondo limpio e indolora, que aparece 15 a 20 días después de la picadura; la lesión inicial es nodular y evoluciona a la ulceración. En ocasiones se transforma en una placa infiltrada o atronca.

La leishmaniasis cutánea diseminada inicia con un nódulo sin ulceración, con diseminación por vía linfática, lo cual forma nódulos múltiples que pueden simular esporotricosis. De estos sitios, los microorganismos se diseminan por vía linfática o sanguínea, colonizando todo el sistema tegumentario sin afectar mucosas o vísceras.

La leishmaniasis mucocutánea produce varios cuadros clínicos caracterizados por nódulos, pápulas y ulceración de grado variable. Puede presentarse en cualquier sitio de la piel, asociada a lesiones destructivas de los cartílagos nasoro-faríngeos. Esta es una clara infección del sistema fagocítico mononuclear de la piel, con lesiones de la piel probablemente moduladas en forma inmunitaria.

La leishmaniasis visceral es una infección que afecta al sistema fagocítico mononuclear de médula ósea, hígado, bazo y otros órganos. Suele presentarse en forma endémica, pero existen casos esporádicos y epidémicos. Afecta en particular a los niños y el periodo de incubación es de 10 días a un año. El cuadro clínico incluye fiebre, ataque al estado general, pérdida de peso, astenia, hepatosplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia y síndrome anémico. El oscurecimiento de la piel de cara, pies y manos es frecuente en la India (kala-azar significa enfermedad negra), a diferencia de lo que ocurre en Latinoamérica, que es ligero y esporádico. En México afecta tanto a niños como adultos. La llamada variedad subclínica se caracteriza por malestar general, diarrea intermitente, fatiga crónica y hepatomegalia intermitente; 25% de los pacientes brasileños descritos fueron asintomáticos y sólo se detectaron por niveles de anticuerpos elevados contra *Leishmania*. Algunos de estos pacientes pueden evolucionar a la forma clásica del kala-azar. Las revisiones en Estados Unidos incluyen una forma similar de esta variedad subclínica en soldados que acudieron a la guerra del Golfo Pérsico, situación que sólo interesa a este país. Además de las variedades anotadas se ha informado sobre kala-azar en pacientes europeos con SIDA, lo que ha alcanzado un número similar al de pacientes sin SIDA con leishmaniasis visceral. En sujetos con SIDA y leishmaniasis es frecuente la afección gastrointestinal, desde esófago hasta recto, y es menos frecuente la presencia de esplenomegalia.

DIAGNOSTICO

El cuadro clínico es muy sugerente del diagnóstico, sobre todo si el paciente vive en zonas endémicas de leishmaniasis o ha viajado a éstas.

El método más común de diagnóstico para la variedad visceral es el estudio histopatológico de biopsias obtenidas de médula ósea, hígado y otros órganos, en las cuales se observan amastigotes dentro de macrófagos.

Para la variedad mucocutánea existen dos alternativas. Una es la demostración de amastigotes en impronta de la lesión o en impronta de biopsia de la lesión, y otra es la dirigida a aislar el parásito, ya sea mediante cultivos o inoculación a animales de experimentación. En el primer caso, la impronta puede ser teñida con colorante de Giemsa, que es fácil de preparar y de teñir, es económica y puede realizarse en cualquier sitio dada su simplicidad.

Los diagnósticos mediante serología en busca de anticuerpos o antígenos no se han estandarizado y parecieran de utilidad sólo para seroepidemiología.

Las diferentes técnicas de biología molecular son con fines de investigación y están lejos de ser un auxiliar de diagnóstico útil en los países donde la leishmaniasis es endémica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección tanto para las variedades cutáneas como para la variedad visceral son los antimoniales pentavalentes (estibogluconato de sodio y antimonio de meglumina), de los cuales no se conoce el mecanismo de acción; la dosis es de 20 mg/kg/día por vía intramuscular o intravenosa durante 20 días. Si no hay respuesta, se ha

El tratamiento de elección tanto para las variedades cutáneas como para la variedad visceral comprende antimoniales pentavalentes; los fármacos de segunda elección son la pentamidina y la anfotericina B

informado que puede ser útil la combinación de antimoniales con alopurinol. Los antimoniales (Glucantime, Pentostam) tienen pocos efectos secundarios, e incluyen dolor en el sitio de la inyección, artralgias, debilidad, náuseas, vómito, elevación de enzimas hepáticas y cambios inespecíficos en la onda T del electrocardiograma.

Los fármacos de segunda elección son pentamida en dosis de 4 mg/kg por vía intramuscular tres veces por semana, con 10 dosis totales, y la anfotericina B en dosis de 1 mg/kg/día hasta alcanzar 1.5 a 2 g en total. Las reacciones secundarias en el caso de la pentamida incluyen un efecto de estreptozotocina sobre células (3 pancreáticas, lo que provoca inicialmente hipoglucemia con posibilidad de que el paciente quede con hiperglucemia permanente; otros efectos de la pentamida son nefrotoxicidad y formación de abscesos fríos en el sitio de la inyección. Los efectos en el caso de la anfotericina B consisten en elevada nefrotoxicidad, hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, y otros más. Se ha informado sobre la efectividad de la anfotericina liposomal y del interferón más estibogluconato de antimonio en casos refractarios de leishmaniasis visceral.

El alopurinol no ha demostrado eficacia como tratamiento único en la leishmaniasis cutánea.

Recientemente se informó que la miltefosina, agente antineoplásico, es eficaz en dosis de 100 a 150 mg/día durante cuatro semanas en la leishmaniasis visceral, incluidas las formas resistentes a antimoniales.

El tratamiento con interferón solo no tiene utilidad. Se ha demostrado sinergia cuando se administran antimoniales con interferón y (100 ng/m²/día) durante 28 días en la leishmaniasis refractaria.

También se ha usado paromomicina (amnoglucofósido) en dosis de 14 a 16 mg/kg/día durante 19 días en la leishmaniasis visceral con 79% de curación.

Los azoles (ketoconazol, itraconazol, fluconazol) al parecer funcionan un poco mejor que los placebos, por lo que su utilidad es incierta; de ordinario se les aduce un efecto en enfermedades que se autolimitan.

El alopurinol no tiene efecto solo, y la combinación con antimoniales es difícil que demuestre la utilidad de este compuesto, por lo que su uso sigue siendo empírico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Alvar J. Leishmaniasis and AIDS co-infection: The Spanish example. *Parasitology Today* 1994; 10:160-3.
- Berman JD. Human leishmaniasis: Clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis* 1997;24:684-703.
- Laguna F, García-Samaniego, Soriano V, et al. Gastrointestinal leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of five cases and review. *Clin Infect Dis* 1994;19:48-53.
- Magill AJ, Grögl M, Gasser RA, Sun W, Oster CN. Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm. *N Engl J Med* 1993;328:1383-7.
- Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escamela 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;80:859.
- Palma G, Gutiérrez Y. Laboratory diagnosis of *Leishmania*. *Clin Lab Med* 1991;4:909-22.
- Quiñones A, Galindo L, Halabe Ch, Butrón PL, Velasco O, Lifshitz A. Leishmaniasis visceral (kala-azar). Informe de un adulto mexicano. *Rev Méd IMSS* 1989;27:49-52.
- Saravia NG, Valderrama L, Labrada M, et al. The relationship of *Leishmania braziliensis* subspecies and immune response to disease expression in New World leishmaniasis. *J Infect Dis* 1989; 159:725.
- Starke JR, Masón EO, Kramer WG, et al. Pharmacokinetics of amphotericin B in infants and children. *J Infect Dis* 1987;155:766-74.
- Sundar S, Rosenkaimer F, Makharia MK, et al. Trial of oral miltefosine for visceral Leishmaniasis. *Lancet* 1998;352:1821-3.
- Velasco O, Savarino SJ, Walton BC, Gam AA, Neva FA. Diffuse cutaneous leishmaniasis in México. *Am J Trop Med Hyg* 1989;41:280-8.
- Velasco-Castrejon O. Las leishmaniasis en México. *Rev Latinoam Microbiol* 1987;29:119-26.
- Velaz I, Agudelo S, Hendrickx E, et al. Lack of efficacy of allopurinol for Colombian cutaneous leishmaniasis: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:232-6.
- Wispelwey B, Pearson RD. Clinical pharmacology of antibiotics. Pentamidine: A review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:375-82.

232 ■ Paludismo

Alfonso Flores Sobrevilla
Ignacio Cavíldo Bernal

DEFINICIÓN

El paludismo es una enfermedad de distribución tropical caracterizada por fiebre de patrón regular y hemólisis, causada por alguno de los parásitos del género *Plasmodium*,

transmitida en forma natural de persona a persona por la picadura de mosquitos del género *Anopheles* infectados y en forma no natural por inoculación de sangre infectada.

ETIOLOGÍA

Los agentes causales del paludismo en México, por orden de frecuencia, son: *P. vivax* (95.7%); *P. falciparum* (4.2%); *P. malariae* (0.1 %)

Los principales agentes etiológicos del paludismo en México, por orden de frecuencia, son: *Plasmodium vivax* (95.7%), *P. falciparum* (4.2%), *P. malariae* (0.1 %) y *P. ovale*, prácticamente inexistente en este país. El ciclo vital del plasmodio se caracteriza por la reproducción asexual en el hombre y la reproducción sexual en el mosquito. Cada una de estas especies posee características morfológicas que permiten la identificación del parásito, así como rasgos biológicos y patogénicos de importancia clínica. El periodo de incubación es de seis a ocho días para *P. falciparum*, de 13 a 15 días para *P. vivax* y de 28 a 30 días para *P. malariae*.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El paludismo se transmite por la picadura de mosquitos *Anopheles* hembra infectados o por la inoculación de sangre parasitada, lo que ocasiona el paludismo por transfusión y el congénito. Sigue siendo un problema de salud en México, con una tasa de 19 casos por 100 000 habitantes; los estados más afectados son Oaxaca, Chiapas, Campeche, Sinaloa, Michoacán, Guerrero, Sonora y Veracruz.

AGENTE CAUSAL

El ciclo de vida de *P. falciparum* en el hombre (el huésped intermediario en el que ocurre el estadio asexual) se inicia cuando las células hijas o esporozoítos haploides son inoculados en el torrente sanguíneo por la picadura de un mosquito vector. Los esporozoítos penetran rápidamente a las células hepáticas, donde tiene lugar el desarrollo y la maduración a esquizontes tisulares o se produce el hipnozoíto (forma latente de la enfermedad y responsable de las recaídas naturales de la malaria). Los esquizontes tisulares son una característica distintiva de las cuatro especies de plasmodio que infectan al hombre, las cuales magnifican la infección al producir alrededor de 10 ml a 30 ml merozoítos, que cuando son liberados del hígado invaden otras células hepáticas o eritrocitos, donde se lleva a cabo el ciclo asexual de la reproducción, con la liberación de 24 a 32 merozoítos en término de 48 a 72 horas, los cuales pueden invadir otros eritrocitos. Algunos merozoítos desarrollan microgametocitos (masculinos) y macrogametocitos (femeninos). Cuando el mosquito se alimenta con sangre de un paciente infectado ingiere gametocitos para iniciar la reproducción sexual del microorganismo.

PATOGENIA

La infección por *P. falciparum* es más grave, y difiere cualitativamente en que es la única que produce enfermedad microvascular

La infección por *P. falciparum* es más grave y difiere cualitativamente de las producidas por otras especies. Es la única que causa enfermedad microvascular al producir una protuberancia en el eritrocito infectado, que lo capacita para adherirse a las células endoteliales de los capilares y de las vénulas poscapilares del cerebro (paludismo cerebral), riñón (insuficiencia renal), pulmón (edema pulmonar) y otros órganos afectados; esta citoadherencia provoca secuestro periférico de los parásitos y explica por qué las formas asexuales maduras de *P. falciparum* no se encuentran en los frotis de sangre periférica.

En los sujetos no inmunes hay una relación entre parasitemia y riesgo de muerte, posiblemente vinculada con la extensión de la microcirculación afectada, con efectos metabólicos más graves, en particular hipoglucemia y acidosis láctica. Entre las posibles causas de hipoglucemia existen cuatro hipótesis: a) ayuno prolongado con depleción de glucógeno hepático; b) consumo de glucosa por los plasmodios, debido a que carecen de ciclo de Krebs y utilizan la vía glucolítica; c) los efectos hipoglucémicos de

los niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa y beta, así como de interleucina-1, común en cuadros graves, y d) liberación de insulina en forma secundaria al tratamiento con quinina o quinidina.

Las entidades secundarias a otras especies (*P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*) no producen las protuberancias en los eritrocitos que infectan, por lo cual no causan alteración en la microcirculación con sus consecuencias ya anotadas, y es posible encontrarlos en frotis de sangre periférica. Los factores relacionados con el huésped no son tan claros, pero se sabe que los sujetos esplenectomizados padecen una infección más grave, así como que los pacientes con anemia de células falciformes tienen cierta protección contra formas graves de paludismo por *P. falciparum*. Se desconoce el mecanismo por el cual el paludismo provoca fiebre, no se ha demostrado que los plasmodios posean lipopolisacárido y se supone que la fiebre es secundaria a la elevación del factor de necrosis tumoral, estimulada por la liberación o exposición de glucosil fosfatidilinositol al tiempo de la liberación del merozoíto.

La anemia se considera secundaria a la destrucción del eritrocito por el esquizonte maduro y los efectos inmunosupresivos que tiene el factor de necrosis tumoral alfa.

Los factores relacionados con el huésped no se conocen plenamente, pero los enfermos esplenectomizados padecen formas más graves

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después del periodo de incubación, un gran porcentaje de pacientes presentan un periodo prodromico de uno a varios días, en el cual refieren síntomas inespecíficos con malestar general, astenia, adinamia, cefalea y mialgias; en ocasiones manifiestan síntomas localizados, como dolor torácico, dolor abdominal y artralgias, que puede simular otras enfermedades, lo que ocasiona demora en el diagnóstico. A continuación se presenta la crisis palúdica, caracterizada por fiebre de 40.5°C o más, escalofríos y temblores. Por lo general la crisis palúdica comprende una fase fría, en la que el paciente presenta escalofrío, temblores, cefalea, piel fría, palidez y piloerección con cianosis labial y ungueal; en unos minutos a dos horas se presenta la fase caliente, caracterizada por fiebre, piel seca y caliente, cefalea intensa, taquicardia, taquipnea, dolor abdominal y dorsal; náuseas, vómito y delirio. Esta última fase por lo común se acompaña de hipotensión ortostática. Después de tres a seis horas aparece la fase húmeda, con defervescencia y diaforesis profusa. Estos paroxismos se observan con cierta regularidad. La periodicidad es de 48 horas para *P. vivax* y *P. ovale*, y de 72 horas para *P. malariae*; en el caso de *P. falciparum*, los paroxismos se presentan en forma desordenada, en especial en pacientes no inmunes que tienen mayor riesgo de complicaciones y de muerte. Lo más frecuente es que la fiebre sea irregular, por lo que es un error descartar paludismo en presencia de patrones de fiebre irregulares. La mayoría de pacientes con infección aguda no complicada tiene pocos signos anormales, entre ellos esplenomegalia (con riesgo de rotura por palpación enérgica). La mortalidad en caso de *P. falciparum* es de 20% y cuando se presenta edema pulmonar se eleva hasta 80 por ciento.

La crisis palúdica se caracteriza por fiebre, escalofríos y temblores; por lo regular consta de una fase fría, en la que existen escalofríos, cefalea, piel fría, palidez y piloerección, con cianosis labial y ungueal; la fase caliente consta de fiebre, piel seca y caliente, cefalea, taquicardia, taquipnea, dolor abdominal y dorsal, náuseas y vómito

Durante el embarazo, el paludismo incrementa el riesgo de bajo peso del producto, premadurez, abortos y mortinatos. Las mujeres embarazadas e infectadas son más sensibles al surgimiento de hipoglucemia. El paludismo congénito ocurre en menos de 5% de recién nacidos cuyas madres están infectadas.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El diagnóstico de paludismo depende de demostrar las formas asexuales del parásito en un frotis de sangre periférica teñido con la técnica de Giemsa. El frotis fino es importante para obtener el diagnóstico de especie, elemental para un enfoque terapéutico adecuado; el frotis de gota gruesa concentra más de 50 veces que el frotis fino, lo cual incrementa la sensibilidad. El momento cronológico de la obtención de la muestra no es tan importante como el hecho de obtener cuando menos dos muestras al día.

La cuantificación de la parasitemia es útil para evaluar la respuesta al tratamiento.

Las pruebas serológicas no son útiles en la enfermedad aguda, ya que se requieren tres a cuatro semanas para que se produzca aumento de los títulos de anticuerpos con valor diagnóstico. Las técnicas moleculares, como las sondas de DNA o amplificación

Las pruebas serológicas no son de utilidad en la fase aguda

Cuadro 232-1. Esquemas recomendados de tratamiento antipalúdico

- **En paludismo sensible a la cloroquina**
Cloroquina: 10 mg/kg (máximo 600 mg) al inicio
seguidos por 5 mg/kg a las 6, 24 y 48 h
luego 10 mg/kg/día durante tres días
Más primaquina, 0.3 mg/kg/día durante 14 días
- **En paludismo resistente a cloroquina**
Sulfato de quinina, 650 mg PO c/8 h durante siete días
Más pirimetamina, 25 mg PO c/12 h durante tres días
Más sulfadiazina, 1 a 1.5 g PO c/6 h durante cinco días
- **En paludismo por *P. falciparum* resistente a pirimetamina y sulfonamidas**
Sulfato de quinina, 650 mg c/8 h durante siete días
Más tetraciclina, 250 mg c/8 h durante siete a 10 días

de DNA mediante reacción en cadena de la polimerasa, han mostrado buena sensibilidad, pero debido a su costo y por no estar disponibles para uso sistemático, el examen de gota gruesa sigue siendo el recurso diagnóstico más utilizado.

Los estudios de laboratorio son inespecíficos y por lo general muestran anemia normocítica y normocrómica, leucopenia con linfopenia, neutropenia con bandemia, trombocitopenia con menos de 50 000 células por mm^3 . La elevación de bilirrubina indirecta sugiere hemólisis. Suele haber cilindruria en los casos de necrosis tubular aguda.

TRATAMIENTO

Las infecciones por *P. vivax* y *P. malariae* deben ser tratadas con cloroquina, lo mismo que las causadas por *P. falciparum* sensible

En los pacientes que tengan infección por *P. vivax* o *P. ovale*, después de la dosis de cloroquina debe darse tratamiento con primaquina, con el fin de erradicar los hipnozoítos

Todas las infecciones por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* deben ser tratadas con cloroquina. En los pacientes que tengan infección por *P. vivax* o *P. ovale*, después de la dosis de cloroquina debe darse tratamiento con primaquina con el fin de erradicar los hipnozoítos. En sujetos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa existe riesgo de desarrollar anemia hemolítica grave cuando se usa primaquina, por lo que conviene determinar el nivel de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. En los casos de paludismo por *P. falciparum* en las zonas con microorganismos sensibles a la cloroquina, como en México, el tratamiento es similar, sin necesidad de administrar primaquina. En caso de microorganismos resistentes a cloroquina, el fármaco de elección es el sulfato de quinina más tetraciclina. Las dosis de los esquemas anteriores, así como las recomendaciones para quimioprofilaxis, se anotan en los cuadros 232-1 y 232-2.

PREVENCIÓN

Las únicas medidas efectivas son las encaminadas a controlar el vector. No hay aún una vacuna efectiva.

Cuadro 232-2. Quimioprofilaxis para el paludismo (información a viajeros)

- **En áreas con *P. falciparum* sensible a cloroquina**
Cloroquina, 300 mg base, PO por semana, desde una semana antes de la exposición, durante la exposición y por cuatro a seis semanas después de la misma
- **En áreas con *P. falciparum* resistente a cloroquina**
Mefloquina, 250 mg base, PO cada semana, desde una semana antes de la exposición, durante la exposición y por cuatro semanas después de la misma
Doxiciclina (vibramicina), 100 mg/día, PO durante el periodo de exposición y durante cuatro semanas después de la misma
Pirimetamina, 25 mg, PO por semana durante el periodo de exposición y las cuatro semanas posteriores a la misma
Más sulfadiazina, 500 mg, PO por semana durante el periodo de exposición y las cuatro semanas posteriores a la misma

LECTURAS RECOMENDADAS

- Clyde DF. Recent trends in the epidemiology and control of malaria. *Epidemiol Rev* 1987;9:219-243.
- Kain KC, Keystone JS. Malaria in travelers. *Epidemiology, disease, and prevention. Infect Dis Clin North Am* 1998;12:267-284.
- Khaw M, Panonisan CB. Human antiprotozoal therapy: Past, present, and future. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:427-39.
- Malagon F. La malaria. Ayer y hoy. Parte I. *Rev Méd Patol Clin* 1992;39:57.
- Malagon F. La malaria. Ayer y hoy. Parte II. *Rev Méd Patol Clin* 1992;39:98.
- Pittler MH, Ernst E. Artemether for severe malaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 1999;28:597-601.

233 ■ Toxoplasmosis

Juan José Terrazas Estrada
Ignacio Cavildo Bernal

DEFINICIÓN

La toxoplasmosis es la enfermedad parasitaria causada por *Toxoplasma gondii*, protozoo intracelular obligado que contagia al hombre a través del gato. *T. gondii* es capaz de crecer en todas las células del organismo, excepto en los eritrocitos.

CICLO VITAL

Toxoplasma gondii es liberado en forma de ooquiste en las heces de los huéspedes definitivos (principalmente el gato doméstico). En las heces, los ooquistes maduran y se vuelven infectantes, con viabilidad de 12 a 18 meses en el suelo. En el huésped intermediario (entre ellos el hombre) se liberan los microorganismos viables por acción de las enzimas digestivas para producir una invasión por mucosa intestinal, con diseminación a todo el organismo. El gato se considera el huésped definitivo, ya que en él se lleva a cabo el ciclo de vida sexual, en tanto que en los huéspedes intermediarios se efectúa el ciclo asexual.

El gato se considera el huésped definitivo, ya que en él se lleva a cabo el ciclo de vida sexual, en tanto que en los huéspedes intermediarios se efectúa el ciclo asexual

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El protozoo tiene distribución cosmopolita. Su prevalencia varía de cero en esquimales a casi 90% en mujeres parisinas jóvenes. La enfermedad es más común entre veterinarios, carniceros, granjeros, campesinos, criadores de conejos y en quienes consumen carne cruda o leche sin pasteurizar o hervir. En 1992, se informó una seroprevalencia global en México de 32 y 20% a títulos de 1:16 y 1:128, respectivamente. Los estados con mayor tasa fueron Colima, Nayarit, Campeche, Tabasco y Veracruz; el nivel socioeconómico bajo fue el más afectado.

TRANSMISIÓN

La transmisión se lleva a cabo por: a) ingestión de ooquistes que contaminan el agua, el suelo y los alimentos; b) ingestión de quistes, pseudoquistes y endozoítos contenidos en carne cruda; c) endozoítos en la transfusión de paquetes globulares; d) trasplante de

La transmisión se debe a ingestión de ooquistes que contaminan agua, suelo y alimentos; ingestión de quistes, pseudoquistes y endozoítos contenidos en la carne cruda; endozoítos en la transfusión de paquetes globulares; trasplante de órganos (endozoítos y quistes) y otros medios más

órganos (endozoítos y quistes); e) por vía transplacentaria; f) por manipulación de carne parasitada; g) por ingestión de leche sin pasteurizar o hervir, y h) por accidente en laboratorio (situación rara). Las vías principales de transmisión en el hombre son la vía oral, que da lugar a la forma adquirida de la enfermedad, y la vía transplacentaria, que origina la forma congénita.

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

A pesar de la elevada prevalencia, la mayor parte de las infecciones son asintomáticas. La vía de entrada del microorganismo en las infecciones agudas es el intestino; las lesiones causadas por *T. gondii* son secundarias a la reacción inflamatoria y a la destrucción de las células parasitadas en los tejidos invadidos. La imagen histopatológica se caracteriza por focos de necrosis con infiltrado inflamatorio, principalmente de macrófagos, y con escasos neutrófilos. En individuos normales, los parásitos intracelulares alojados en algunos tejidos se transforman en quistes que persisten toda la vida, pero que se pueden reactivar en casos de inmunodepresión. Las condiciones que favorecen la infección y la diseminación de la toxoplasmosis son tuberculosis, neoplasias, desnutrición, embarazo, senilidad y fármacos inmunodepresores. En casos de inmunosupresión, el sistema nervioso central, el corazón y los pulmones son los órganos más afectados. La localización más común en pacientes con SIDA es el sistema nervioso central. Numerosas observaciones *in vivo* e *in vitro* indican que la inmunidad de tipo celular es el principal mecanismo protector.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En términos generales, la sintomatología dependerá de que la infección sea adquirida o congénita:

Toxoplasmosis congénita

Para que se produzca toxoplasmosis congénita, la madre debió haberse infectado durante el embarazo o en el periodo inmediato anterior al mismo. La probabilidad de que una madre embarazada que adquirió la infección antes de la gestación transmita la infección al producto es nula.

Para que se produzca toxoplasmosis congénita, la madre debe haber tenido infección durante el embarazo o en el periodo inmediato anterior al mismo. La probabilidad de que una madre embarazada que adquirió la infección antes de la gestación transmita la infección al producto es nula. La enfermedad puede ser causa de abortos y partos prematuros. Es probable que más de 50% de los casos infectados *in útero* sean formas subclínicas. Las formas sintomáticas desde el nacimiento y primeros meses de vida se relacionan con infecciones más graves y corresponden a cuadros neurológicos (coriorretinitis, convulsiones, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, microcefalia, cataratas y glaucoma) y formas generalizadas (esplenomegalia, ictericia, hepatomegalia, linfadenopatía, coriorretinitis, neumonitis y exantema). La tríada característica de coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones intracraneales se observa en menos de 30% de los casos. Las secuelas pueden ser sordera, retraso mental y uveítis.

Toxoplasmosis adquirida

Entre las manifestaciones iniciales de la toxoplasmosis adquirida destacan astenia, febrícula, cefalea, eritema cutáneo fugaz, mialgias, artralgias, náuseas y en ocasiones diarrea. A veces se presenta un cuadro fulminante con afección multisistémica y muerte.

El periodo de incubación varía entre ocho y 21 días. Entre las manifestaciones iniciales destacan astenia, febrícula, cefalea, eritema cutáneo fugaz, mialgias, artralgias, náuseas y ocasionalmente diarrea. En raras ocasiones se presenta un cuadro fulminante con afección multisistémica y muerte. La fase inicial corresponde a la de parasitemia y puede continuar con alguno de los diferentes cuadros clínicos, que por su frecuencia se pueden clasificar en: a) ganglionares; b) oculares; c) meningoencefálicos; d) miocárdicos; e) pulmonares, y f) de otras localizaciones. La forma ganglionar es la más frecuente y por lo general de curso autolimitado y benigno. La forma generalizada y la afección al sistema nervioso central son ahora mucho más comunes en pacientes con SIDA, aunque se observan en pacientes inmunodeficientes por otras causas. La afección al

sistema nervioso central se manifiesta como cefalea, focalización neurológica, lateralización, movimientos anormales, crisis convulsivas, hipertensión intracraneal, encefalitis, y en las ocasiones en que hay evolución al coma, la mortalidad es elevada. Otras localizaciones son raras y se observan principalmente en pacientes inmunodeficientes.

Toxoplasmosis en el embarazo

La infección materna durante el embarazo rara vez es sintomática; ocasiona linfadenopatía, fiebre, astenia o mialgias. Siempre se presenta una parasitemia temporal, en la cual los taquizoítos pueden atravesar la barrera placentaria e infectar al producto. El daño al feto será mayor si la infección ocurre al inicio del embarazo.

Toxoplasmosis en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

En pacientes con SIDA, la localización más frecuente es la cerebral y más de 95% de los casos se debe a reactivación de una infección crónica latente cuando el nivel de linfocitos CD4+ es menor de 100 células/mm³. Alrededor de 30 a 50% de los pacientes con infección latente desarrollará esta complicación. Los síntomas más comunes son cefalea, encefalitis, convulsiones y déficit motor.

En pacientes con SIDA, la localización más frecuente es la cerebral y más de 95% de los casos se debe a reactivación de una infección crónica latente cuando el nivel de linfocitos CD4+ es menor de 100 células/mm³.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Es fundamental una historia clínica detallada. La biometría hemática es inespecífica y de ordinario muestra linfocitosis y eosinofilia discreta. El hallazgo del parásito en la biopsia de ganglio es excepcional. En la actualidad, el diagnóstico de la enfermedad se basa sobre todo en pruebas serológicas, de las cuales la más utilizada ha sido la de Sabin y Feldman; esta prueba, que utilizaba parásitos vivos, se sustituyó por la de inmunofluorescencia indirecta, que además de poseer idéntica sensibilidad y especificidad es más accesible y menos peligrosa al no utilizar parásitos vivos. Otra técnica ampliamente utilizada es la prueba ELISA; sin embargo, tiene la desventaja de no detectar títulos menores de 1:16, muy comunes en la coriorretinitis toxoplásmica. Otras pruebas útiles son la hemaglutinación indirecta, la fijación de complemento y la inmunoelectrotransferencia (prueba Western blot). También puede realizarse reacción en cadena de la polimerasa en los sitios donde se cuente con este recurso. La intradermorreacción con toxoplasma no es diagnóstica. En pacientes con SIDA, el cuadro clínico y los hallazgos tomográficos son buenos apoyos del diagnóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento es con pirimetamina en dosis de 100 mg dos veces al día el primer día, seguidos por 50 a 75 mg diarios durante tres a seis semanas, más sulfadiazina, 4 a 8 g diarios por vía oral o intravenosa, o con clindamicina, 600 mg cada seis horas por vía intravenosa, también durante tres a seis semanas. Un paciente con SIDA y alteraciones del sistema nervioso central que no responde a las dos o tres semanas de tratamiento es candidato para biopsia cerebral, para descartar fundamentalmente linfoma. En los pacientes inmunodeficientes debe mantenerse tratamiento profiláctico de por vida, con pirimetamina a razón de 50 mg diarios por vía oral más sulfadiazina en dosis de 2 g diarios por vía oral, o clindamicina en dosis de 300 mg cada seis horas por vía oral. Debido a los efectos teratogénicos de la pirimetamina, el tratamiento de elección en embarazadas con toxoplasmosis es pirimetamina (1 g cada ocho horas durante todo el embarazo). Si la infección ocurre después del primer trimestre, es posible utilizar pirimetamina más sulfadiazina. Siempre que se utilice pirimetamina debe agregarse ácido fólico para evitar el efecto mielosupresivo de este fármaco; la dosis es de 10 a 15 mg diarios por vía oral. Sólo en casos de coriorretinitis activa pueden administrarse esteroides.

El tratamiento es con pirimetamina en dosis de 100 mg dos veces al día el primer día, seguidos de 50 a 75 mg diarios durante tres a seis semanas, más sulfadiazina, 4 a 8 g diarios por vía oral o intravenosa, o clindamicina, 600 mg cada 6 h por vía intravenosa, también durante tres a seis semanas.

PROFILAXIS

Las mujeres embarazadas seronegativas deben evitar el contacto con gatos y sus excreta. En la actualidad no hay vacunación eficaz

Es fundamental evitar el contacto con gatos y sus excreta; evitar comer carne cruda o mal cocida; ingerir leche pasteurizada, y desinfectar frutas y verduras. Las mujeres embarazadas seronegativas deben evitar el contacto con gatos y sus excreta; si manejan carne cruda, deben hacerlo con guantes. En la actualidad no hay vacunación eficaz.

LECTURAS RECOMENDADAS

Holliman RE. Congenital toxoplasmosis: prevention, screening and treatment. J Hosp Infect 1995;30(suppl): 179- 90.

Wilson M, Remington JS, Clavet C, Varney G, Press C, Ware W. The FDA toxoplasmosis *ad hoc* working group. Evaluation of six commercial kits for detection of human IgM antibodies to *Toxoplasma gondii*. J Clin Microbiol 1997;35:3112-15.

234 ■ Escabiasis

J. Rogelio Avendaño Castellanos

DEFINICIÓN

Es una dermatosis intensamente pruriginosa causada por la infección con *Sarcoptes scabiei hominis*, la cual se manifiesta por pápulas, vesículas pequeñas, costras hemáticas y túneles dérmicos de distribución asimétrica predominantes en manos, pliegues cutáneos y genitales, pero que tienden a generalizarse.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La escabiasis tiene distribución mundial y afecta a personas de cualquier raza y clase social; sin embargo, se identifica como enfermedad de la pobreza y de personas con mala higiene

La escabiasis tiene distribución mundial y afecta a personas de cualquier raza y clase social; sin embargo, se identifica como enfermedad de la pobreza y de personas con mala higiene, más aún si viven en hacinamiento. Se transmite de persona a persona por contacto de piel a piel por tiempo prolongado, mediante relaciones sexuales y a través de fomites, como la ropa de cama, en los cuales el parásito sobrevive hasta 48 horas; es frecuente que aparezca en pequeñas epidemias familiares, escolares, cuarteles, etc. Se presenta en brotes cíclicos cada 10 a 15 años, y afecta a ambos sexos y a cualquier edad. Al año ocurren 300 millones de casos en el mundo, y en México se informan alrededor de 11 000 casos anuales.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Sarcoptes scabiei variedad *hominis* es un parásito obligado que reside y se reproduce en la piel humana; la hembra grávida penetra la epidermis mediante la liberación de secreciones proteolíticas que lisan el estrato córneo

Sarcoptes scabiei variedad *hominis* es un parásito obligado que reside y se reproduce en la piel humana; la hembra grávida penetra la epidermis mediante la liberación de secreciones proteolíticas que lisan el estrato córneo; mide 330 a 450 µm; posee ventosas en sus patas, con las que se adhiere a la superficie cutánea; tiene un surco transversal que le permite separar dos pares de patas anteriores y dos posteriores, con las cuales logra avanzar entre 0.5 y 5 mm al día; en el interior de un surco excavado expulsa cuatro a cinco huevecillos diariamente, de los cuales eclosionan larvas hexápodos a los tres días y se van por ramas laterales del túnel, o forman un nuevo túnel y se transforman en ninfas octápodos al cabo de cuatro o cinco días. La ninfa pasa por dos estadios cuando

se transforma en hembra y un estadio cuando es macho; el ciclo biológico dura ocho a 15 días. La hembra vive fuera del huésped dos a tres días y con una longevidad de 30 días; el macho mide 200 a 250 µm y muere después de la fecundación.

Al alcanzar la edad adulta pueden parasitar a otro huésped en forma directa (a veces venérea) e indirecta (a través de vestidos de ropa y cama infectadas). La presencia de detritus, heces y el mismo parásito desencadenan una reacción inflamatoria inicial, con infiltrado celular en el que predominan neutrófilos y algunos macrófagos; a esta reacción le sigue un infiltrado denso de células plasmáticas. Durante una reinfestación se estimula la producción de inmunoglobulina E y la aparición del infiltrado es mucho más rápida que en un primer episodio, lo que sugiere una respuesta inmunitaria hasta en 65% de los casos, altamente específica para cada variedad de *Sarcoptes scabiei*.

No está claramente definido el mecanismo de la reacción inmunitaria; se ha observado elevación de títulos de anticuerpos en paralelo con cambios en los niveles de la fracción C3 del complemento por activación de la vía clásica. En una reinfestación, el huésped muestra de nuevo elevación de anticuerpos y de C3, pero en mucha menor proporción que en la infestación preliminar, lo cual sugiere una respuesta mediada por células, de las cuales las directamente implicadas son los linfocitos T (CD3 épsilon+), CD11c+, MHC clase II+ y CD11a+, que participan en la respuesta inmunitaria exitosa para la escabiasis y abren la posibilidad de que se desarrolle una vacuna eficaz.

Existen otras infestaciones de ácaros temporales que son una posible causa de reacciones en la piel de tipo prurítico de origen poco claro, conocidas como pseudoescabiasis; estas dermatosis autolimitadas con frecuencia son mal diagnosticadas y pueden tener las siguientes etiologías: *Sarcoptes scabiei* var. *canis*, *Sarcoptes scabiei* var. *bovis*, *Notoedres cati*, *Cheyletiella yasguri*, *Cheyletiella blakei*, *Dermanyssus gallinae* y *Ophionysus natricis*; otros ácaros de animales menos comunes son *Neotrombicula autumnalis* y *foodstuff*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de la incubación, que es de seis a ocho semanas en el paciente con primoinfestación y de una a dos semanas en la reinfestación, aparecen las manifestaciones clínicas; el síntoma más importante es el prurito, con la característica de incrementarse por las noches; es más notorio en áreas de la piel que muestren lesiones elementales, esto es, el surco escabiásico, lesión lineal o curva, por lo general muy fina, de color grisáceo y de 2 a 8 mm de longitud, el cual puede presentar una tenue elevación en uno de sus extremos, de 0.5 mm, perlada, sitio donde se encuentra la hembra. La dermatosis puede ser generalizada y caracterizarse por pápulas, costras hemáticas, lesiones elementales, pequeñas vesículas y huellas de rascado.

Las lesiones en el adulto se distribuyen desde la nuca hasta las rodillas (líneas de Herba), pero las áreas más afectadas son los pliegues interdigitales de las manos y las muñecas, cara interna de brazos y antebrazos, axilas, mamas, abdomen, pubis, escroto y pene, así como pliegue interglúteo y muslos; por lo regular no afecta la parte posterior del tronco. En la mujer se presenta en pliegues submamarios y areolas de los pezones. En las personas más limpias, las lesiones son muy escasas, con predominio en axilas, pliegues interdigitales y genitales; a veces sólo hay prurito, ronchas o dermatografismo. La presencia de lesiones secundarias depende de la intensidad de la respuesta inmunitaria; se describen pápulas, vesículas, lesiones liquenificadas o escoriaciones; con frecuencia se desarrollan nódulos escabiásicos (7%), formación de impétigo secundaria o costras escabiásicas; las lesiones persistentes se localizan de preferencia en escroto, axila o pene.

Las costras escabiásicas, a las que también se les conoce como "escabiasis noruega", se relacionan con estados de inmunocompromiso, síndrome de Down, trastornos mentales, lepra, uso de glucocorticoides y con la senectud; son lesiones altamente contagiosas por su riqueza en parásitos y se pueden confundir con otras enfermedades no infecciosas de la piel. Las lesiones son muy diseminadas, predominan en superficies de extensión y son placas eritematosas, con escamas gruesas de 3 a 15 mm, de color amarillo verdoso, adherentes, que al desprenderse dejan aspecto de piedra pómez, intensamente pruriginosas; las uñas se encuentran engrosadas y decoloradas. En pacien-

No está claramente definido el mecanismo de la reacción inmunitaria, y se ha observado una elevación de títulos de anticuerpos en paralelo con cambios en los niveles de la fracción C3 del complemento por activación de la vía clásica

El prurito es el síntoma más importante, con la característica de que se incrementa por las noches; es más notorio en áreas de la piel que muestran lesiones elementales, esto es, el surco escabiásico

Las costras de la escabiasis, a las que también se les conoce como "escabiasis noruega", se relacionan con estados de inmunocompromiso, síndrome de Down, trastornos mentales, lepra, uso de glucocorticoides y con la senectud; son lesiones altamente contagiosas por su riqueza en parásitos

tes con dermatomiositis, la localización puede ser rara en cuero cabelludo, así como en niños y adolescentes, en donde puede estar acompañado de otras parasitosis dérmicas como la pediculosis.

COMPLICACIONES

Se mencionan el impétigo secundario, la dermatitis por contacto, los abscesos, la linfangitis, la adenitis, el eritema tóxico y la glomerulonefritis (cuando hay infección secundaria).

ESCABIASIS EN PACIENTES CON SIDA

La escabiasis es una de las infecciones cutáneas más frecuentes en los pacientes con SIDA y la manifestación clínica predominante es la presencia de costras escabiásicas

La escabiasis es una de las infecciones cutáneas más frecuentes en los pacientes con SIDA y la manifestación clínica predominante es la presencia de costras escabiásicas, que por lo general son lesiones hiperqueratósicas con prurito no tan intenso, localizadas en codos y rodillas y que suelen confundirse con placas psoriásicas (relativamente común en estos pacientes, pero que se manifiesta por prurito más intenso). También puede adoptar formas poco comunes, como la "escabiasis noruega". Con frecuencia se establece diagnóstico de "prurito del paciente con SIDA" sin considerar la posibilidad de escabiasis, por lo cual es obligada una mayor perspicacia en el diagnóstico de estos pacientes.

HISTOPATOLOGIA

En la capa córnea o granulosa de la piel se observan túneles con edema intracelular, espongirosis, invasión de neutrófilos, eosinófilos y acantosis leve. En la dermis papilar hay edema, vasodilatación e infiltrado perivascular de linfocitos, histiocitos y eosinófilos; pueden verse parásitos en cualquier etapa evolutiva.

DIAGNOSTICO

Se establece sobre bases clínicas. La presencia de prurito intenso, el antecedente de exposición al parásito en la vida familiar, escolar o laboral y la observación directa de las lesiones encontrando el túnel con lupa y las lesiones descritas anteriormente, suelen bastar para establecer el diagnóstico de presunción e iniciar el tratamiento. La infestación puede demostrarse mediante la colocación de una gota de tinta china diluida en un extremo del túnel, o la observación del acaro al microscopio una vez extraído del extremo de la lesión con el bisel de una aguja hipodérmica. En la modalidad de escabiasis noruega, la observación de escamas teñidas con hidróxido de potasio (KOH) a 20% en solución, mediante raspado de la piel y colocación de la muestra en aceite mineral para observación al microscopio, sirve para buscar ácaros adultos o huevos. La observación mediante microscopía epifluorescente tiene utilidad y pocos falsos negativos.

TRATAMIENTO

El benzoato de bencilo y el crotamitón son seguros y tan eficaces como la permetrina

En caso de infección bacteriana agregada deberá atenderse en primer lugar con el antimicrobiano de elección. La terapéutica debe incluir a toda la familia o personas del entorno del paciente, así como a su pareja sexual. Entre los tratamientos recomendados se hallan permetrina a 5% en aplicación tópica durante ocho a 14 horas, que tal vez sea el tratamiento tópico más efectivo para escabiasis, con toxicidad limitada a dermatitis por contacto. El benzoato de bencilo a 20% en cualquier preparación comercial, que se aplica frotando la piel y manteniéndolo por toda la noche, y el paciente deberá bañarse al día siguiente. La ivermectina en dosis única de 100 µg o 200 mg/kg de peso, por vía oral (tiene riesgo de recaídas a los tres meses). El crotamitón a 10% (N-etil-o-crotanotoluidina) en crema o loción, aplicado con masaje en la piel desde el cuello hasta

las rodillas, especialmente en los pliegues, dos días consecutivos, con baño a las 48 horas (puede causar reacciones alérgicas). El benzoato de bencilo y el crotamitón son seguros y tan eficaces como la permetrina. El lindano a 1 %, en loción o crema, se aplica en capa delgada a toda la superficie corporal por debajo del cuello y se lava profusamente ocho horas después de su aplicación (se han informado crisis convulsivas asociadas con su empleo y mayor absorción del producto cuando el paciente se baña con agua caliente después de aplicarlo).

Los nódulos escabiásicos responden a la aplicación intranodular de corticosteroides y las costras escabiásicas mejoran con el uso de queratolíticos; según el grado de inflamación local o respuesta alérgica, pueden indicarse esteroides tópicos leves (sólo en casos extremos) y antihistamínicos, respectivamente. En la modalidad de sarna noruega se recomienda el uso de tiabendazol oral (50 mg/kg/día) o butazolidina (600 mg/día). Entre los medicamentos novedosos están doramectina y moxidectina, apenas en pruebas en animales.

En pacientes con SIDA, el tratamiento de la escabiasis hiperqueratósica requiere de escabicidas tópicos (como permetrina en crema a 5%) combinados con ivermectina por vía oral; pueden ser más efectivos que el tratamiento tópico solamente, además de que también se pueden requerir agentes queratolíticos.

Conviene hacer hincapié en las medidas generales de higiene para toda la familia y de los fómiles, incluyendo la ropa, la cual deberá lavarse exhaustivamente.

En la modalidad de sarna noruega se recomienda el uso de tiabendazol oral

LECTURAS RECOMENDADAS

- Arlian LG, Morgan MS, Arends JJ. Immunologic cross-reactivity among various strains of *Sarcoptes scabiei*. J Parasitol 1996;82:66-72.
- Elgart ML. A risk-benefit assessment of agents used in the treatment of scabies. Drug Saf 1996; 14:386-93.
- Fimlani M, Mazzatenta C, Alessandrini C, Paccagnini E, Andreassi L. The behaviour of *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* in human skin: an ultrastructural study. J Submicrosc Cytol Pathol 1997;29:105-13.
- Font A, Sánchez Portocarrero J, Mendiburu L, Pena A. Crusted scabies (Norwegian scabies) in a patient with neuro AIDS. Enferm Infec Microbiol Clin 1996; 14:634-5.
- Nandwani R, Pozniak AL, Fuller LC, Wade J. Crusted ("Norwegian") scabies in a specialist HIV unit. Genitourin Med 1996;72:453.
- Orkin M, Maibach HI. Scabies treatment: current considerations. Curr Prob Dermatol 1996;24:151-6.
- Portu JJ, Santamaría JM, Zubero Z. Atypical scabies in HIV-positive patients. J Am Acad Dermatol 1996;34:915-7.

235 ■ Pediculosis

/ Rogelio Avendaño Castellanos

DEFINICIÓN

La pediculosis es la infestación por piojos, la cual se manifiesta por una dermatitis muy irritante de la piel con fácil formación de impétigo.

AGENTE CAUSAL

Es causada por las variedades de *Pediculus humanus*, ectoparasitos del orden *Anoplura* de metamorfosis incompleta, relativamente pequeños (2 a 3 mm de longitud), que se caracterizan por poseer tres pares de patas, no tener alas y mostrar un cuerpo aplanado en sentido dorsoventral, la cabeza más estrecha que el tórax, con un par de ojos delante

El mismo parásito afecta diversas regiones corporales del huésped, de donde recibe la denominación de su variedad; por ejemplo, *Phthirus humanus* var *capitis* es el piojo de la cabeza; *Phthirus humanus* var *corporis* es el piojo del cuerpo y *Phthirus humanus pubis* o ladilla, que infesta el pelo del pubis

de los cuales se observa un par de antenas formadas por tres a cinco segmentos; sus órganos bucales son aptos para chupar sangre y jugo cutáneo de su huésped. La hembra deposita sus huevecillos operculados (llamados liendres), que fija firmemente al pelo o a la ropa secretando un líquido, tipo cemento, lo cual causa el escozor e irritación típicos de esta parasitosis. El mismo parásito afecta diversas regiones corporales del huésped, de donde recibe la denominación de su variedad; esto es, *Phthirus humanus* var *capitis* es el piojo de la cabeza, *Phthirus humanus* var *corporis* es el piojo del cuerpo, y *Phthirus humanus pubis* o ladilla, que infesta el pelo del pubis.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Además de la pediculosis, la variedad *corporis* es de importancia médica, porque sirve como vector de enfermedades que originan epidemias y por lo tanto problemas de salud pública, como es el tifus exantemático causado por *Rickettsia prowasekii* y otros más

Además de la pediculosis, la variedad *corporis* es de importancia médica porque sirve como vector de enfermedades que originan epidemias, y por lo tanto problemas de salud pública, como es el tifus exantemático causado por *Rickettsia prowasekii*, la fiebre de las trincheras causada por *Rochalimaea quintana* y la fiebre recurrente causada por *Borrelia recurrentis*.

Los piojos de las variedades *Pediculus humanus* parasitan exclusivamente al hombre y se hallan distribuidos en todo el mundo; se transmiten de persona a persona debido al hacinamiento o mala higiene personal, o en grupos como soldados en campaña y la población de asilos, sin baño ni cambio de ropa frecuente. La transmisión es en forma directa o bien a través de fómites como la ropa, sombreros, peines y cepillos para el pelo. La variedad del pubis también se transmite por contacto sexual.

FISIOPATOLOGÍA

Los piojos se alimentan de sangre a través de sus piezas bucales e inyectan su saliva de efecto irritante en la piel del huésped con un dispositivo de bombeo localizado en la región faríngea; esto produce una pápula rosácea elevada, intensamente pruriginosa. Las lesiones que origina el piojo de la cabeza se localizan principalmente en la región occipital y en la nuca, y son más visibles en la línea de implantación del pelo.

Las infecciones agregadas están condicionadas por la higiene deficiente, el rascado y también por el uso de sustancias caseras. Posteriormente se produce una reacción inflamatoria de hipersensibilidad con la consecuente aparición de una pápula roja y pruriginosa en cada nueva picadura, dermatitis exudativa y por lo regular hay una infección bacteriana secundaria.

Se han reconocido algunas proteínas del parásito (12, 25, 29, 35, 45, 87 y 97 kDa) y antígenos poco comunes de histocompatibilidad relacionados con la resistencia del huésped a la infestación y a la susceptibilidad para tener pediculosis aun en personas con medidas higiénicas adecuadas.

Se han reconocido algunas proteínas del parásito y antígenos poco comunes de histocompatibilidad relacionados con la resistencia del huésped a la infestación y a la susceptibilidad para pediculosis aun en personas con medidas higiénicas adecuadas

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La pediculosis se presenta en personas con aseo personal deficiente que manifiestan prurito en la cabeza, el cuerpo o el pubis, con evidentes huellas de rascado, excoriaciones, pápulas, costras meliséricas, infección secundaria, liquenificación de las zonas afectadas con induración de la piel y en ocasiones lesiones de color bronceado. Las infecciones masivas de *P. pubis* pueden afectar las cejas y los párpados ocasionando blefaritis; la presencia de pediculosis púbica obliga a descartar otras enfermedades venéreas.

Cuando la infestación es muy crónica pueden observarse manchas de hiperpigmentación llamadas *maculae caeruleae*.

DIAGNOSTICO

El cuadro clínico, con el hallazgo del parásito o de sus huevecillos en la cabeza, cuerpo o pubis, permite diagnosticar la pediculosis.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe incluir a todos los miembros de la familia, más aún a los que conviven con el paciente, ya que de ordinario están infestados. Los parasiticidas de elección son los que contienen permetrina a 1 % o piretrina (butóxido de piperonil piretrina), ambos en una sola aplicación (aunque pueden repetirse si es necesario), o malatión a 0.5 % (loción en alcohol isopropílico que se deja durante 12 horas en el cuero cabelludo y después se lava con jabón); éstos comparten la capacidad de matar a los huevecillos. Otro medicamento es el Sumitrine. El lindano también es útil en crema, loción o champú a 1%, lo mismo que las espiretrinas, pero no deben emplearse en embarazadas ni en lactantes por su toxicidad sobre el sistema nervioso central; por otra parte, como no son ovicidas, se requiere una segunda aplicación a la semana para eliminar las nuevas ninfas.

En la cabeza puede aplicarse una onza o algo más de loción de hexacloruro de benceno a 1 %, la cual se deja toda la noche, luego se lava el pelo y se peina para quitar las liendres, y se aplica de nuevo una semana después. En caso de infección agregada, debe tratarse también. Algunos medicamentos utilizados en animales por vía parenteral tienen excelentes resultados, como la doramectina y la eprinomectina en forma tópica en dosis de 125 a 750 µg/kg de peso.

El tratamiento debe incluir a todos los miembros de la familia, más aún a los que conviven con el paciente, ya que de ordinario están infestados

Los parasiticidas de elección son los que contienen permetrina a 1% o piretrina (butóxido de piperonil piretrina), ambos en una sola aplicación, aunque pueden repetirse si es necesario

PROFILAXIS

El cepillado del cabello, y una adecuada higiene corporal con cambio frecuente de ropa personal y de cama evitan la transmisión. Se recomienda tratar los cepillos y peines de los sujetos infestados con agua caliente (más de 65°C por una hora o con insecticidas). Es necesario establecer programas de limpieza en los sitios donde haya pacientes infestados. Se deben tener cuidados con el personal de la salud que atiende a este tipo de pacientes por la posibilidad de infestarse.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Ibarra J, Hall DM. Head lice in schoolchildren. Arch Dis Child 1996;75:471-3.
- Meinking TL, Taplin D. Infestations: pediculosis. Curr Probl Dermatol 1996;24:157-63.
- Ochanda JO, Mumcuoglu KY, Ben-Yakir D, Okuru JK, Oduol VO, Galun R. Characterization of body louse midgut proteins recognized by resistant hosts. Med Vet Entomol 1996;10:35-8.
- Paredes SS, Estrada R, Alarcón H, Chávez G, Romero M, Hay R. Can school teachers improve the management and prevention of skin disease? A pilot study based on head louse infestations in Guerrero, México. Int Dermatol 1997;36:826-30.
- Sagua H, Rivera AM, Zamora M, Neira I, Araya J, Maluenda R. Estudio epidemiológico de *Pediculosis capitis* y escabiosis en escolares de Antofagasta, Chile. Bol Chil Parasitol 1997;52:33-6.

236 ■ Micosis superficiales

Luis Casanova Cardiel

DEFINICIÓN

La alta frecuencia de infecciones de la piel, el pelo o las uñas por hongos hace que sean padecimientos atendidos por médicos generales y debieran ser una rareza en la consulta del internista.

ETIOLOGÍA

Las micosis son causadas por dermatófitos, los cuales se dividen en tres grupos según la forma de las esporas: *Microsporum* sp, *Trichophyton* sp y *Epidermophyton floccosum*

Las micosis son causadas por dermatófitos, los cuales se dividen en tres grupos según la forma de las esporas: *Microsporum* sp, *Trichophyton* sp y *Epidermophyton floccosum*. Estas infecciones también pueden ser causadas por levaduras, como *Candida*, *Pityriopsis* *porum* *ovale* y *Scopulariopsis brevicaulis*.

PATOGENESIS

Las artrosporas procedentes del suelo (geofílicas), de animales (zoofílicas) o del hombre (antropofílicas) tienen gran resistencia y capacidad para ser transferidas a los queratinocitos, los cuales tienen afinidad para que éstas se adhieran por mecanismos no conocidos. Después de germinar se produce la invasión de estas células, pero no todos los hongos queratinofílicos invaden, aunque son abundantes. Hay clara susceptibilidad del individuo y de los dermatófitos para esta invasión, que al parecer se deriva de alteraciones en los mecanismos inespecíficos y específicos de defensa. Entre los primeros estaría la integridad y el pH de la piel, el nivel de transferrina, el tipo de ácidos grasos y otros; las diferentes alteraciones en la inmunodeficiencia celular (células T principalmente) son claros predisponentes para la invasión por dermatófitos y representan alteración de los mecanismos de defensa específicos que permiten la infección por estos microorganismos. La adecuada activación de células T contra antígenos de dermatófitos es importante para la curación de estas infecciones, y la respuesta humoral no parece proteger contra ellas. Por otro lado, no todos los hongos queratinofílicos tienen la misma capacidad de invasión, pues aun entre los dermatófitos hay diferencias de invasividad, por lo que el evento infeccioso final es una combinación de atributos del huésped y del agente.

En los cuadros 236-1 y 236-2 se incluyen las micosis superficiales más frecuentes, y se anotan algunos sinónimos, etiología, características clínicas, diagnóstico diferencial, tratamiento y otros datos de importancia.

Se ha demostrado que las glucoproteínas de algunos dermatófitos son capaces de inhibir la blastogénesis de células T *in vitro*; los dermatófitos producen catalasa, lo que podría inhibir la destrucción micótica por neutrófilos y mononucleares a través del sistema de la mieloperoxidasa. Los dermatófitos excepcionalmente invaden más allá de los estratos queratinizados, debido a que son inhibidos con facilidad por un componente sérico que no se ha identificado. Las invasiones por *Pityriopsis* *porum* *ovale* son un ejemplo, pero claramente asociado al uso de nutrición parenteral total. A pesar del antagonismo entre hongos y bacterias, en gran parte de las dermatofitosis hay sobreinfección bacteriana secundaria que coadyuva a la patogénesis.

Cuadro 236-1. Infecciones por dermatófitos

Entidad y sinónimos	Variedades (etiología)	Características clínicas	Diagnóstico diferencial	Tratamiento	Otros
Tiña de la cabeza: <i>linea capilis</i>	Microsporiosis (<i>Microsporum canis</i>); tricotifosis o herpes tonsurans (<i>Trichophyton tonsurans</i> , <i>T. violaceum</i>); favus (<i>I. schoenleinii</i>); kerion (<i>T. verrucosum</i> , <i>T. mentagrophytes</i>)	Lesiones circulares, piel y pelo infectado. Áreas sin pelo con zonas de inflamación. Pueden formar impétigo. Formación de escamas. Cultivo positivo a hongos. Predomina en niños. En la variedad kerion se presenta el grado máximo de inflamación, con folículos que drenan pus, tejido de granulación y linfadenopatía	Alopecia areata. Dermatitis seborreica. Psoriasis	Champú antimicótico (disulfuro de selenio) asociado a: griseofulvina, 15 a 25 mg/kg/día durante tres meses Itraconazol: puede ser útil en herpes tonsurans (5 mg/kg/día) durante cuatro a ocho semanas. Ketoconazol, 200 mg/día durante cuatro semanas	En inflamación grave puede usarse prednisona. Los esferoides alivian parcialmente los cuadros clínicos, pero no es raro el "rebote" Los efectos adversos de griseofulvina son: cefalea, náuseas, dolor abdominal
Tiña de la barba: <i>Tiña barbae</i>	<i>T. verrucosum</i> , <i>I. mentagrophytes</i>	Inflamación grave en zona de barba. Las lesiones pueden durar meses e infectarse por bacterias	Infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i>	Similar al anterior	Efectos adversos menos frecuentes de griseofulvina. Urticaria, diarrea, fotosensibilidad
Tiña del cuerpo: <i>linea corporis</i> (herpes circinado)	Cualquier variedad de dermatófito <i>linea imbricata</i> (Tokelau)	En zonas expuestas al sol o en tronco: placas inflamatorias anulares, bien circunscritas, con centro limpio y vesículas. Prurito y sensación de quemadura	Dermatitis seborreica. Psoriasis. Pitiriasis rosada. Pitiriasis versicolor	Antimicóticos tópicos más griseofulvina durante dos a cuatro semanas. Itraconazol, 200 mg/día; ketoconazol, 200 mg/día durante cuatro semanas	En personas susceptibles, la griseofulvina puede precipitar lupus eritematoso sistémico o porfiria aguda intermitente
Tiña de las palmas de las manos y las plantas de los pies (pie de atleta) Tinea pedis y Tinea manuum	En orden de frecuencia: <i>T. mentagrophytes</i> , <i>T. rubrum</i> y <i>E. floccosum</i>	Esfacelación, fisuras, maceración y prurito interdigital. Puede abarcar toda la planta del pie. Grados variables de inflamación, con aparición de vesículas y pústulas	Eritrasma (causada por <i>Corynebacterium minutissimum</i>). Intertrigo (causado por levaduras). Psoriasis pustular. Cuando se presenta en manos con dishidrosis, la cual presenta menos vesículas y pústulas y con dermatitis por contacto	Tópico, con aplicación de antimicóticos a todo el calzado. En casos graves, griseofulvina oral o ketoconazol, 200 mg/día durante cuatro semanas	En este y en los casos anteriores puede usarse terbinafina, 250 mg/día durante tres semanas (costosa y no disponible en México). De elección en otros países
Tiña inguinal, eccema marginado: <i>linea cruris</i>	<i>E. floccosum</i> , <i>I. rubrum</i>	Placas eritematosas perineales con extensión a muslos, que pueden extenderse a región anal, escroto y abdomen. Prurito importante y sensación de quemadura. Vesículas en ocasiones y tendencia a hiperpigmentación	Intertrigo. Eritrasma. Dermatitis por contacto	El tratamiento tópico (miconazol, ketoconazol, clotrimazol) puede ser suficiente. En casos graves, griseofulvina, itraconazol (200 mg/día) o terbinafina (250 mg/día) durante una semana	En relación estrecha con Tinea pedis, es necesario tratar ambas al mismo tiempo. Recordar que ketoconazol provoca hepatitis en uno de cada 10 000 tratamientos. Determinar cada mes AST y ALT; suspender si se elevan
Onicomicosis, tina de las uñas: <i>linea ungium</i>	<i>I. rubrum</i> el principal, luego <i>E. floccosum</i> , <i>I. tonsurans</i> y <i>T. schoenleinii</i> . <i>Trichosporum</i> es raro	Lesión atrófica y decolorada de borde distal de las uñas, con hiperqueratosis subungueal. Poca respuesta inflamatoria	Psoriasis. Onicomicosis por levaduras; en el caso de infección por <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> las uñas pueden tomar color café	Griseofulvina durante seis meses (uñas de las manos) y un año (uñas de los pies). Itraconazol, 200 mg/día durante tres meses. Terbinafina, 250 mg/día durante seis semanas (manos) y 12 semanas (pies)	Frecuente la falta de respuesta y las recaídas. Frecuente en pacientes con SIDA; valorar la falta de tratamiento. No se ha evaluado la utilidad de extraer las uñas

Cuadro 236-2. Infecciones por levaduras

Entidad y sinónimos	Variedades (etiología)	Características clínicas	Diagnóstico diferencial	Tratamiento	Otros
Candidiasis	Intertrigo (<i>C. albicans</i>), raro por otras especies	Eritema mal circunscrito en pliegues. Laceración y erosiones importantes con pustulación. Lesiones satélites. Prurito y sensación de quemadura. Frecuente coinfección bacteriana	Infección bacteriana. Eritrasma. Dermatitis por contacto	Tópico con azoles	Siempre hay predisponentes: inmunosupresión, hiperglucemia, falta de higiene, uso de antibióticos de amplio espectro
	Perionixis (<i>Candida</i> sp)	Cutícula edematizada, roja y dolorosa. Borde distal de uña generalmente respetado. Menos deformación. Frecuente coinfección bacteriana	Dermatofitosis. Infección bacteriana	Tratamiento tópico con anfotericina B, clotrimazol, miconazol o nistatina tres a cuatro veces al día durante siete a 14 días. Ketoconazol, 400 mg/día durante 14 días	Debe recomendarse evitar la inmersión en agua. Tratar posible coinfección bacteriana
	Isalinitis	Eritema y secreción blanquecina en surco balanoprepucial. Puede existir esfacelación de la piel	Infección bacteriana	Tópico con imidazoles. Corregir hiperglucemia	Se incluye por su alta frecuencia en pacientes diabéticos. Observaciones empíricas lo colocan como posible indicador de diabetes mellitus
Pitirosporiasis	Pitiriasis versicolor (<i>Pityrosporum ovale</i>)	Placas, generalmente en tronco; decoloración de la piel; pueden cambiar de amarillo a café o rojas. Tendencia a coalescer. Descamación fina, aparente sólo con uso de espátula. Rara vez pruriginosa	Vitiligo. Pitiriasis alba (secuela de dermatitis). Lepra	Tópico con champú, ketoconazol o disulfuro de selenio. Imidazoles. Ketoconazol, 400 mg en dosis única o 200 mg/día durante siete días	Hongo dependiente de aceite o ácidos grasos para su crecimiento. Es comensal normal. Más frecuente en climas cálidos. Típica enfermedad del verano. El ketoconazol se excreta por sudor, por lo que deberá evitarse baño a las 12 a 18 h después de aplicar la dosis, la dosis única no es efectiva en regiones con temperatura; elevadas
	Foliculitis por <i>P. ovale</i>	Pústulas pruriginosas que se originan en los folículos, generalmente de la espalda	Acné vulgaris	Ketoconazol por vía oral. Los tratamientos tópicos no funcionan	En esta entidad no hay comedones ni cicatrización, corno en el acné
	Dermatitis seborreica. Se ha implicado al género <i>Pityrosporum</i>	Eritema y descamación en áreas expuestas al sol: pecho, espalda, alas de la nariz, oído externo, región retroauricular, párpados, cuero cabelludo, donde es frecuente la pustulación. Prurito intenso en ocasiones	Dermatofitosis. Infecciones bacterianas. Psoriasis	Tópica con azoles y cremas con esferoides (hidrocortisona a 1 %). Protección solar	Frecuente en pacientes con enfermedad de Parkinson o SIDA. En esta última mayor eritema que en sujetos normales. El tratamiento con azoles disminuye su gravedad y la recolonización la aumenta. En recaídas frecuentes hay que dar retratamiento

En todos los casos es ideal obtener cultivo del hongo o microorganismo implicado.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Del Palacio A. Fungal skin and soft tissue infections. *Curr Op Infect Dis* 1992;5:687-94.
- Drake LA. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin. Guidelines/Outcomes Committee. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(2 Part 1):280-95.

237 ■ Neumonía por *Pneumocystis carinii*

Luis Casanova Cardiel
Norberto J. Flores Díaz
Joaquín López Barcena

DEFINICIÓN

La neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) es una infección oportunista. Se presenta en individuos inmunocomprometidos que no pueden impedir la replicación intensa del microorganismo en la luz alveolar, lo que da lugar a un exudado que llena este espacio con consolidación secundaria del parénquima pulmonar, lo cual ocasiona hipoxemia progresiva y muerte.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La clasificación taxonómica actual de *P. carinii* lo ubica dentro del reino de los hongos, debido a que las secuencias de algunos genes tienen similitud con las secuencias de los miembros de este reino. Se encuentra clasificado entre las ascosporas y ocupa un lugar único dentro de los microorganismos que causan enfermedad en el hombre. Debido a la morfología y al ciclo de vida que presenta, además de la susceptibilidad que tiene para algunos fármacos antiprotozoarios y su resistencia a los antimicrobóticos más conocidos, se clasificaba como un protozoo; sin embargo, al estudiar la secuencia del operón para RNA ribosómico se encuentra más relacionado con hongos que con protozoos.

Aunque no son claros los mecanismos de daño, el determinante principal es que existe inmunodeficiencia de tipo celular en el huésped y que *P. carinii* se une estrechamente a neumocitos tipo I; no se conocen los beneficios directos de esta vinculación, en la cual no hay fusión de membranas, pero debe contribuir a la nutrición y al crecimiento del microorganismo. En la neumonía por *Pneumocystis carinii* experimental en ratas se ha demostrado que *P. carinii* incrementa la permeabilidad alveolocapilar, sin conocerse el mecanismo productor de la misma; en etapas finales de la enfermedad existe un abundante exudado proteináceo espumoso, el cual llena la luz alveolar y ocasiona asfixia del paciente. Los estudios histopatológicos han demostrado hiperplasia e hipertrofia de neumocitos tipo II, edema intersticial e infiltrado intersticial de células mononucleares.

La clasificación taxonómica de *P. carinii* lo ubica dentro del reino de los hongos, como una ascospora debido a su homología en el operón rRNA

Se desconocen los mecanismos de patogenidad y se ha demostrado estrecha relación con neumocitos tipo I y una respuesta reparadora intersticial similar a la observada en el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La neumonía por *Pneumocystis carinii* es cosmopolita; al principio de la epidemia de SIDA era la enfermedad inicial en 60% de los casos y se estimaba que ocurriría en 80% de los pacientes en algún momento de la enfermedad; esto ha cambiado enormemente

Aunque ha disminuido su frecuencia gracias al tratamiento antirretroviral altamente activo, sigue siendo la infección oportunista más letal en pacientes con SIDA

La profilaxia contra *P. carinii* es uno de los factores más importantes que ha alargado la supervivencia en el SIDA

VA presencia de tos seca de más de tres semanas de evolución, con disnea y cianosis periférica obliga a descartar neumonía por *Pneumocystis carinii*

El factor predisponente más importante es la cifra de $CD4^+ < 200/mm^3$; estudios preliminares han demostrado que se puede suspender la profilaxis si el paciente rebasa la cifra de $200/mm^3$ con terapéutica antirretroviral altamente activa

El diagnóstico inicial debe ser clínico y se requiere iniciar tratamiento empírico; lo anterior no exime la obligación de realizar un diagnóstico de certeza

en los países donde los pacientes con infección por VIH reciben terapéutica antirretroviral altamente activa (TAAA) y en forma secundaria a la profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Los escasos informes acerca de la epidemiología de neumonía por *Pneumocystis carinii* en México no permiten estimar con precisión la frecuencia real de esta entidad; así pues, en una serie de 131 casos de SIDA se informó que 13% tenían *P. carinii*, sin especificarse la metodología diagnóstica; por otro lado, en un estudio de 177 necropsias en cuatro hospitales de la ciudad de México se encontró neumonía por *P. carinii* en 24 por ciento.

Según el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicas (INDRE), hasta el 31 de diciembre de 1991 se notificaron 844 casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* entre 6 914 pacientes con SIDA, lo que representa sólo 12.21 %. En un estudio prospectivo de pacientes con SIDA y evidencia de neumonía intersticial realizado en el Hospital de Infectología del "Centro Médico La Raza" del IMSS se encontró *P. carinii* en 51% de 128 pacientes estudiados en un periodo de 18 meses. Las frecuencias de neumonía por *Pneumocystis carinii* publicadas en México son muy variables y esto pudiera deberse, entre otras posibles causas, a una inadecuada metodología diagnóstica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico del paciente con neumonía por *Pneumocystis carinii* y SIDA es de evolución lenta, aunque progresivo; a diferencia de lo que sucede en pacientes con leucemia o linfoma, en los pacientes con SIDA se encuentra un mayor número de microorganismos en la expectoración, pero no suelen ser casos fulminantes; en los pacientes con neoplasias hematológicas o con uso crónico de esteroides la cantidad de microorganismos en expectoración es escasa, con cuadros clínicos a menudo fulminantes de la enfermedad. La sintomatología puede ser variada, y más común es que se presente tos seca de larga evolución, en promedio de 30 días de duración, la cual rara vez es productiva; se ha informado en ocasiones la presencia de hemoptisis. También hay fiebre de duración variable, intolerancia al ejercicio, disnea progresiva, dolor torácico, taquipnea de grado variable, pérdida de peso y cianosis también de grado variable. En un tercio de los pacientes se observan estertores crepitantes y en general los datos físicos son mínimos comparados con el grado de insuficiencia respiratoria.

Una cifra de linfocitos $CD4^+ < 200/mm^3$ es un indicador de susceptibilidad para neumonía por *Pneumocystis carinii*. Además de la cuenta linfocitaria de $CD4^+$ existen otras variables que tienen significado pronóstico y son claramente diferentes entre los pacientes que sobreviven a un cuadro de neumonía por *Pneumocystis carinii* y los que fallecen por esta causa. En un estudio que incluyó a 150 pacientes con SIDA y neumonía por *Pneumocystis carinii* se informó un valor de deshidrogenasa láctica sérica para supervivientes de 394 ± 45 contra 717 ± 51 UI/L en los que fallecieron (diferencia con $P < 0.01$); asimismo, la relación alveoloarterial de O_2 elevada (42 ± 6 en supervivientes contra 55 ± 6 en los que fallecieron) tuvo diferencia estadísticamente significativa. Un dato clínico que alcanzó diferencia estadísticamente significativa fue la frecuencia respiratoria por minuto (18 ± 3 para supervivientes contra 27 ± 4 en no supervivientes). Aunque se han descrito hallazgos de *P. carinii* en órganos o tejidos como hígado, bazo, ganglios linfáticos, conducto auditivo, tiroides, piel, etc., los síntomas y signos extrapulmonares son raros.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico inicial debe ser clínico y deberá sospecharse en cualquier paciente que tal vez sea portador de infección por VIH y desarrolle fiebre, síntomas respiratorios o se le encuentren infiltrados en la telerradiografía de tórax. Deberán descartarse las causas infecciosas y no infecciosas que semejen el cuadro clínico de neumonía por *Pneumocystis carinii* (cuadro 237-1) si no se encuentra *P. carinii* por los métodos que se detallarán más adelante.

Auxiliares de diagnóstico

Además de la telerradiografía de tórax, otras pruebas paraclínicas, como las funcionales respiratorias, la gammagrafía pulmonar y la tomografía axial computada están alteradas, pero son inespecíficas.

Para el diagnóstico de certeza se requiere identificación morfológica del microorganismo, para lo cual es necesario tener una muestra de expectoración adecuada; la técnica para obtenerla es expectoración inducida con nebulizaciones ultrasónicas de solución salina hipertónica, que se considera el método diagnóstico inicial al sospechar la enfermedad. Los pasos de la técnica se resumen en el cuadro 237-2. La figura 237-1 es un algoritmo útil y aplicable en México para llegar al diagnóstico.

La aspiración transtraqueal no es útil para el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis carinii*, ya que es difícil obtener material proveniente de los alveolos. La biopsia pulmonar a cielo abierto puede ser útil en aquellos pacientes en los que hay problema para el diagnóstico.

La buena respuesta clínica a trimetoprim con sulfametoxazol no debe considerarse diagnóstica de neumonía por *P. carinii*

Colorantes especiales para *P. carinii*

Para identificar *P. carinii* se pueden utilizar las siguientes técnicas: a) tinción con inmunofluorescencia indirecta usando anticuerpos monoclonales contra el microorganismo, que es la técnica que ha alcanzado mayores porcentajes de sensibilidad, desde 92% hasta más de 99%; b) tinción de Giemsa y su modificación (Diff-Quik), de baja sensibilidad y alta especificidad; tiñe los cuerpos intraquísticos (antes llamados trofozoitos y ahora denominados asexuals por algunos autores); c) coloración con azul de toluidina, la cual tiene buena sensibilidad pero baja especificidad, ya que algunas levaduras pueden semejar la morfología de *P. carinii*; d) tinciones de plata, consideradas aún el estándar de oro por la imagen de paréntesis en el centro del quiste, que lo hace de fácil localización; tiñe de igual manera levaduras, por lo que en determinado momento puede prestarse a confusión, aunque en estas levaduras no se observa la imagen de paréntesis.

La tinción de plata es la más sensible y específica, por lo que es recomendable realizarla

Las pruebas serológicas no son de utilidad para el diagnóstico, debido a baja sensibilidad y especificidad de las mismas y a que en general son negativas cuando está presente la enfermedad. Los métodos de biología molecular parecen promisorios para el diagnóstico de esta entidad; sin embargo, por el momento están lejos del alcance de países en vías de desarrollo.

Los métodos de biología molecular difícilmente tienen aplicación clínica y son sólo útiles para estudios epidemiológicos de investigación

TRATAMIENTO

La mortalidad debida a neumonía por *Pneumocystis carinii* sin tratamiento se acerca a 100%. El tratamiento de elección es la combinación de trimetoprim con sulfametoxazol

El tratamiento de elección es trimetoprim (20 mg/kg/día) con sulfametoxazol (100 mg/kg/día), repartidos en dos a cuatro dosis. La segunda alternativa es pentamida en dosis de 4 mg/kg/día por vía intravenosa

Cuadro 237-1. Diagnóstico diferencial de la neumonía por *Pneumocystis carinii*

Causas no infecciosas	Causas infecciosas
Toxicidad por fármacos	Neumonía por <i>P. carinii</i> refractaria
Embolia pulmonar	Bacterianas
Hemorragia pulmonar	<i>Legionella</i>
Neumotorax	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda	<i>Haemophilus influenzae</i>
Neumonía intersticial no específica	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Neumonitis intersticial linfocítica	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>
Sarcoma de Kaposi	Micóticas
Linfoma no-Hodgkin	Criptococosis
	Histoplasmosis
	Coccidioidomycosis
	Aspergilosis
	Virales
	Citomegalovirus
	Influenza

Cuadro 237-2. Guía para expectoración inducida

1. Paciente con ayuno nocturno
2. Aseo oral con solución salina isotónica sin pasta dental, cepillando carrillos, lengua, paladar y realizando colutorios y gargarismos intensos
3. Nebulizaciones ultrasónicas con 20 ml de solución salina a 3 o 5% durante unos 20 min
4. Recolectar la expectoración en dos frascos
5. Trabajar inicialmente con la expectoración que se recolectó en el segundo frasco
6. Mezclar con dos volúmenes de ditioneitol a 0.00065 mm, agitar en vórtex e incubar a 37°C por 3 min
7. Agregar 10 ml de PBS y centrifugar a 2 500 rpm durante 10 min
8. A la pastilla resultante y a 1.5 ml de sobrenadante agregar 0.15 ml de Tween 20 a 10%, agitar en vórtex e incubar a 37°C por 3 min
9. Realizar frotis para las tinciones correspondientes
10. Si no se dispone de lo anterior, hacer frotis directo de la expectoración inducida, seleccionando una muestra mucosa

PBS, phosphate buffer solution = solución amortiguadora de fosfatos.

(TMP-SMZ) en dosis de 15 a 20 mg/kg/día de TMP y 75 a 100 mg/kg/día de SMZ. Como alternativa queda la pentamida, 4 mg/kg/día por vía intravenosa. Estos dos tratamientos han mostrado eficacia similar en múltiples estudios clínicos y farmacológicos y deben darse durante 14 a 21 días. El tratamiento con TMP-SMZ puede ser por vía bucal o intravenosa; esta última debe elegirse en los cuadros agudos y graves, y en aquellos pacientes con intolerancia gástrica o con alteraciones que limiten la absorción del fármaco.

La pentamida se administra por vía intravenosa, diluida en 250 a 500 ml de solución glucosada a 5% y administrada en 1 a 2 h, ya que la aplicación en bolo se ha relacionado con cuadros de colapso cardiovascular. La pentamida tiene toxicidad importante, que va desde mareo, parestesias y otros síntomas hasta pancreatitis y nefrotoxicidad importante y frecuente, que por lo regular es reversible si no se usa con otros fármacos nefrotóxicos. Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa son notables, debido al efecto de estreptozotocina (utilizada en animales de experimenta-

La pentamida tiene efecto de estreptozotocina sobre las células beta pancreáticas, por lo que puede provocar hipoglucemia inicialmente y luego hiperglucemia persistente

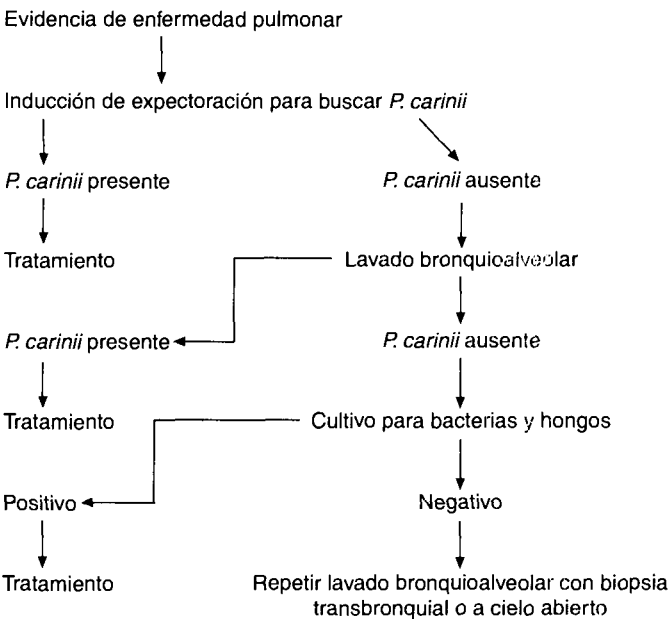


Fig. 237-1. Algoritmo para el diagnóstico de neumonía por *P. carinii*.

ción para producir diabetes experimental por necrosis de células de los islotes del páncreas). Las manifestaciones de hipoglucemia van desde la simple detección por el laboratorio hasta condiciones que ponen en peligro la vida del paciente. Se ha informado diabetes mellitus evidente con necesidad de aplicación de insulina exógena.

Al inicio del tratamiento con TMP-SMZ o con pentamida hay deterioro del estado clínico del paciente, y empieza a notarse mejoría clínica aproximadamente a los cuatro días de iniciado el tratamiento, cuando se vuelve evidente la disminución de disnea, la remisión de la fiebre y la mejoría de los gases en sangre arterial. Los cambios en la telerradiografía de tórax son más tardíos. Si después de cinco a seis días no hay mejoría puede suponerse que hubo falla del fármaco o de que hay otra patología vinculada con neumonía por *Pneumocystis carinii*. La conducta consiste en cambiar de fármaco contra *P. carinii* y considerar otras causas del diagnóstico diferencial. El uso de TMP-SMZ en combinación con pentamida no ha generado efectos sinérgicos y sí puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

Uso de esteroides y terapia intensiva

Diversos estudios clínicos han mostrado utilidad con el uso de un curso corto de esteroides en pacientes graves, por lo que se ha llegado a la conclusión de que su administración produce beneficios en pacientes con neumonía por *P. carinii* e hipoxemia ($PO_2 < 70$ mmHg), en los cuales se ha establecido el diagnóstico con certeza, ya que las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans* y otras bacterias pudieran enmascarse y por último disimularse, aunque en artículos recientes se señala que el uso de esteroides no es un factor de riesgo para desarrollar tuberculosis u otras infecciones oportunistas. En la neumonía por *Pneumocystis carinii* de pacientes sin SIDA también parecen de utilidad los esteroides, aunque los estudios para demostrarlo son preliminares y sin buen diseño para este fin. Las dosis recomendadas de metilprednisolona consisten en 40 a 60 mg por vía intravenosa cada seis horas por siete días o prednisona por vía bucal en dosis de 40 mg dos veces al día por cinco días, seguidos por 40 mg diarios durante cinco días y 20 mg al día mientras dure el tratamiento.

Otra cuestión importante en el paciente con SIDA y neumonía por *Pneumocystis carinii* es la decisión de ingresarlo a una unidad de terapia intensiva; sin embargo, se ha demostrado que hay mejoría de la supervivencia en pacientes con neumonía por *P. carinii* y falla respiratoria que ingresan a esa unidad. Los estudios concluyen que la insuficiencia respiratoria debida a neumonía por *P. carinii* no necesariamente significa la fase terminal por VIH, lo que coloca a este tipo de pacientes como candidatos a ingresar a una unidad de terapia intensiva si las condiciones clínicas lo indican.

La infección por VIH no es contraindicación para ingresar al paciente a la unidad de terapia intensiva, pues se ha demostrado mayor supervivencia y recuperabilidad

Profilaxis

Aunque la incidencia de esta infección ha disminuido, la mortalidad no ha mostrado grandes cambios (10 a 25%), por lo que es imprescindible el tratamiento profiláctico. En quienes ya tuvieron un cuadro neumónico por este microorganismo, la frecuencia esperada en ausencia de profilaxis es de 70% por año por persona, y entre los pacientes con cuenta de células $CD4 < 200/mm^3$ sin cuadro previo, la frecuencia de esta complicación es de 8% a seis meses, 16% a 12 meses y 33% a 36 meses. Según esto, es obligada la profilaxis en aquellos pacientes con $CD4 < 200/mm^3$ sin cuadro previo de neumonía por *P. carinii* (profilaxis primaria) y en pacientes que hayan tenido un cuadro previo del trastorno (profilaxis secundaria). La mayor parte de estudios apuntan a una superioridad de la combinación de TMP-SMZ en ambos tipos de profilaxis. La pentamida en aerosol también ha mostrado eficacia, siempre menor a la combinación de TMP-SMZ, por lo que queda como alternativa en caso de intolerancia o antecedentes de hipersensibilidad a TMP-SMZ. Otro efecto de la pentamida en aerosol es que no protege contra neumonía por *P. carinii* de localización apical.

La dosis de TMP-SMZ en profilaxis es de 160 a 800 mg diarios o tres veces a la semana, y la pentamida puede usarse en dosis de 300 mg en nebulizaciones cada mes.

La dosis de TMP-SMZ profiláctica es de 160 a 800 mg/día o tres veces a la semana; la pentamida puede usarse en dosis de 300 mg en nebulizaciones cada mes

ALTERNATIVAS PARA TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Trimetoprim y dapsona

Se ha demostrado sinergismo en la combinación de trimetoprim y dapsona

Se ha demostrado sinergismo en esta combinación, y en casos moderadamente graves se observó respuesta adecuada en 61 % de los pacientes tratados sólo con dapsona (100 mg/día por dos semanas) y en 100% de los que recibieron la misma dosis de dapsona más trimetoprim.

Pirimetamina y sulfadoxina (Fansidar)

Esta combinación se ha usado en casos aislados sin controles adecuados. No existen pruebas de que esta combinación sea más efectiva que las comúnmente empleadas.

Clindamicina y primaquina

La clindamicina y la primaquina son alternativas en la profilaxis ante la alergia o fracaso con TMP-SMZ

Se ha demostrado que esta combinación es eficaz y sería una alternativa importante en caso de alergia o falta de respuesta a la combinación de TMP-SMZ. La dosis de clindamicina es de 450 a 600 mg c/6 h por vía oral, más primaquina, 15 mg/día por vía oral por 21 días.

Atovaquone

Este fármaco es una hidroxinaftaquinona que ha demostrado ser útil en la neumonía por *P. carinii* y en la toxoplasmosis. Se recomienda para casos leves y moderados de la infección, con buenos resultados en dosis de 750 mg tres veces al día por 21 días. En animales de experimentación ha demostrado ser eficaz como profiláctico en dosis semanal.

Dapsona en dosis bisemanal

Es útil como profiláctico y la dosis (100 mg dos veces por semana) tiene dos ventajas: el bajo costo y la disminución de efectos secundarios.

Pentamida intravenosa

Se ha valorado en pocos estudios y se le ha señalado como tal vez útil dada la posibilidad (rara) de neumocistosis extrapulmonar.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Afessa B, Green W, Chiao J, Frederick W. Pulmonary complications of HIV infection. Autopsy findings. *Chest* 1998;113:1225-9.
- Bozzette SA. The use of corticosteroids in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Infect Dis* 1990; 162:1365-9.
- Casanova CL, Barriga AG, Ordaz RI, Fuentes AJ. Frecuencia de *Pneumocystis carinii* en 128 pacientes con SIDA y neumonía intersticial. Diagnóstico mediante expectoración inducida. *Rev Méd IMSS* 1992;30:191-4.
- Cregan P, Yamamoto A, Lum A, Vanderheide T, MacDonald M, Pulliam L. Comparison of four methods for rapid detection of *Pneumocystis carinii* in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1990;28:2432-6.
- Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:995-1004.
- Fishman JA. Treatment of infection due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1309-14.
- Friedman Y, Franklin C, Freels S, Weil MH. Long-term survival of patients with AIDS, *Pneumocystis carinii* pneumonia, and respiratory failure. *JAMA* 1991;266:89-92.

- Hermida EC, Casanova CL. Pentamida vs trimetoprim más sulfametoxazol en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA. Rev Méd IMSS 1992;30:185-9.
- Hopewell PC. *Pneumocystis carinii* pneumonia: Diagnosis. J Infect Dis 1988;157:1115-9.
- Kovacs JA, Masur H. *Pneumocystis carinii* pneumonia: Therapy and prophylaxis. J Infect Dis 1988; 158: 254-9.
- Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1992; 14:1005-8.
- Martos A, Podzamecz D, Martinez-Lacasa J, Rufi G, Santin M, Gudiol F. Steroids do not enhance the risk of developing tuberculosis or other AIDS-related diseases in HIV-infected patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. AIDS 1995;9:1037-41.
- Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, et al. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. Ann Intern Med 1989; 111:223-31.
- Montaner JS, Lawson ML, Levitt N, Belzberg A, Schechter MT, Ruedy J. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med 1990;113:14-20.
- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998;338:853-60.
- Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: Evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. Pediatrics 1978;61:35-41.
- Stringer JR, Walzer PD. Molecular biology and epidemiology of *Pneumocystis carinii* infection in AIDS. AIDS 1996;10:561-71.
- Valerie LNG, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 401-18.
- Wakefield AE, Banerji S, Pixley FJ, et al. Detection of *Pneumocystis carinii* with DNA amplification. Lancet 1990;336:451-3.
- Wakefield AE, Banerji S, Pixley FJ, et al. Molecular probes for the detection of *Pneumocystis carinii*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990;84:17-8.
- Walzer PD. Immunopathogenesis of *Pneumocystis carinii* infection. J Lab Clin Med 1991; 118:206-16.

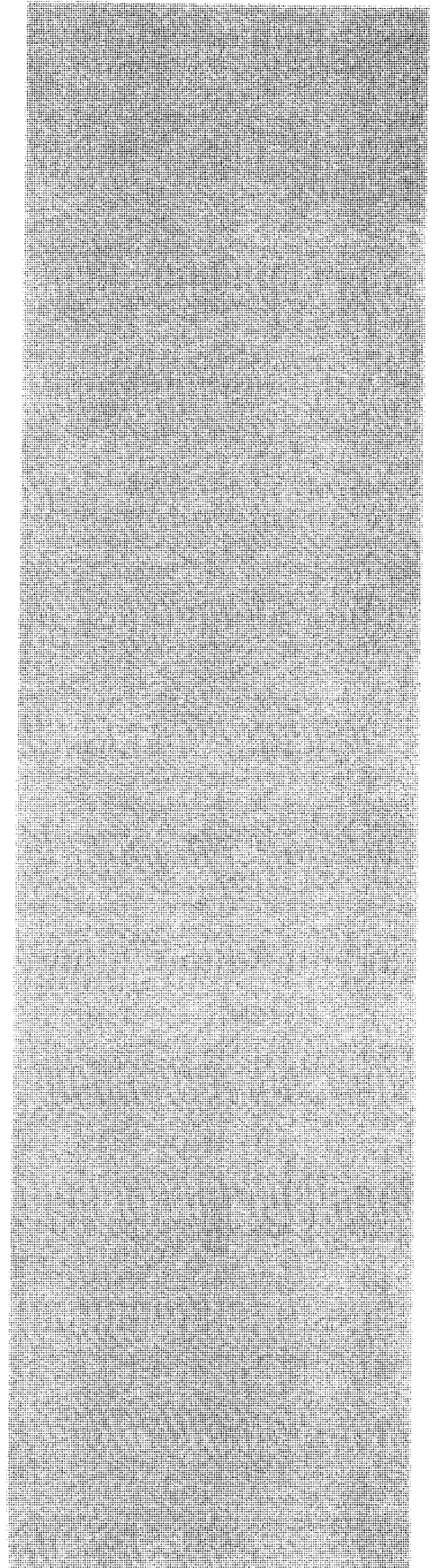
Sección XV

Enfermedades articulares

Director de área:
Enrique Romero-Romero



238. BURSITIS <i>Enrique Romero-Romero</i>	242. HERNIA DE DISCO INTERVERTEBRAL <i>Enrique Romero-Romero</i>
239. LUMBALGIA <i>Enrique Romero-Romero</i>	243. OSTEOARTRITIS <i>Salvador Estrada Zepeda</i>
240. FIBROMIALGIA <i>Enrique Romero-Romero</i>	244. GOTA <i>Salvador Estrada Zepeda</i>
241. SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA <i>Ma. Guadalupe Fabián San Miguel Víctor Huggo Córdova Pluma</i>	245. ARTRITIS INFECCIOSA <i>Sigfrido Rangel Frausto</i>
	246. ARTRITIS TRAUMÁTICA <i>Sigfrido Rangel Frausto</i>



238 ■ Bursitis

Enrique Romero-Romero

DEFINICIÓN

La bursitis es la inflamación de una bolsa (del latín *bolsa*), un saco cerrado de tejido sinovial con paredes delgadas que se localiza en los sitios de fricción entre piel, ligamentos, tendones, músculos y huesos. La función de la bolsa consiste en facilitar los movimientos de tendones y músculos sobre las prominencias óseas. En la mayor parte de las ocasiones, los traumatismos son causa de bursitis aguda, pero casi cualquier enfermedad que se caracterice por sinovitis articular puede relacionarse con inflamación de la bolsa (p. ej., artritis reumatoidea y gota); también pueden ocasionarla fuerzas de fricción excesivas, como uso intensivo de una articulación o infecciones.

ETIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La bursitis resulta de traumatismos o exceso de uso, pero puede aparecer también en pacientes con artritis reumatoidea u otros procesos inflamatorios articulares o periarticulares. El dolor domina el cuadro clínico, sobre todo cuando hay movimiento de la parte afectada; con menor frecuencia ocurre durante el reposo. Puede haber datos de inflamación aguda local, lo que obliga a establecer diagnóstico diferencial con otras entidades inflamatorias articulares o paraarticulares, sobre todo infecciosas. Los sitios específicos del dolor, así como sus irradiaciones, dependen de la bolsa afectada.

La bursitis puede ocurrir casi en cualquier bolsa, aunque por lo común se presenta en las expuestas a uso excesivo o traumatismos, muchas veces relacionadas con hábitos específicos o situaciones laborales; las más afectadas son las bolsas subdeltoidea, trocánterea, olecraneana, patelar (rotuliana) y aquilea. La forma más común es la bursitis subdeltoidea, también llamada subacromial; suele presentarse en lanzadores de pelota, tenistas y otros deportistas que usan los brazos de manera intensiva, así como estibadores y almacenistas. Es común que se manifieste como dolor localizado en la parte más lateral del hombro, que aumenta con el movimiento del brazo y provoca imposibilidad funcional de la extremidad; por lo general no hay otros datos de inflamación aguda local.

Otra forma es la bursitis trocánterea, que afecta a la bolsa que rodea la inserción del glúteo medio en el trocánter mayor del fémur. Suele presentarse en gimnastas, bailarines y atletas de pista y campo. Los pacientes por lo general sólo experimentan dolor sobre la parte lateral de la cadera y superior de la nalga, y hay molestias sobre la parte posterior del trocánter mayor. La rotación externa y la abducción contra resistencia de la cadera provocan el dolor.

La bursitis olecraneana se presenta en la parte posterior del codo. Es frecuente en lanzadores de pelota y tenistas. Hay dolor localizado a la parte posterior del codo y lateral a los cóndilos. Es la forma de bursitis que con mayor frecuencia se relaciona con otros datos de inflamación aguda, como aumento de volumen e incluso hiperemia; en estos casos se debe excluir una causa infecciosa.

La bursitis patelar o rotuliana, también llamada prepatelar o "rodilla de criada", es la inflamación de la bolsa situada entre la rótula y la piel que la cubre. Resulta de

La bursitis resulta de traumatismos o exceso de uso, pero puede aparecer también en pacientes con artritis reumatoidea u otros procesos inflamatorios articulares o periarticulares. El dolor domina el cuadro clínico, sobre todo cuando hay movimiento de la parte afectada; con menor frecuencia puede presentarse durante el reposo

La bursitis olecraneana se presenta en la parte posterior del codo y los pacientes experimentan dolor en esa región y en las laterales de los cóndilos

La bursitis aquilea afecta la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo y se manifiesta por dolor a la flexión y la extensión al caminar

arrodillamiento repetido en superficies duras, por lo que suele ser más frecuente en trabajadoras domésticas, colocadores de alfombras y pulidores de pisos, y menos frecuente en electricistas, plomeros y fontaneros. Se presenta como dolor localizado en el área rotuliana, de intensidad variable, que puede desencadenarse al palpar el área afectada o por presión del cuerpo cuando el sujeto se arrodilla; puede ser tan intensa que los movimientos de la rodilla al caminar y la flexión o extensión de la pierna (sobre todo contra resistencia) provoquen dolor.

La bursitis aquilea afecta a la bolsa que se localiza sobre la inserción del tendón de Aquiles en el hueso calcáneo. Resulta de uso excesivo (como en la marcha o en la caminata) o por presión de zapatos apretados. Es frecuente en militares y atletas de pista y campo, pero también es importante en mujeres con hábito de usar calzado inadecuado. Se presenta como dolor en la posición de pie u ocurre y se incrementa con la flexión y la extensión del tobillo al caminar. Durante la fase aguda es muy molesto cuando se intenta correr; en estos casos, el uso de tacón elevado reduce las molestias, ya que acorta el movimiento del tendón de Aquiles y propicia su inmovilidad, pero puede resultar contraproducente.

Hay formas menos frecuentes, como la bursitis retrocalcánea, que afecta a la bolsa situada entre el calcáneo y la superficie posterior del tendón de Aquiles; el dolor se presenta atrás del talón y la inflamación es medial y lateral al tendón. La bursitis isquial, también conocida como "sentaderas del tejedor", afecta a la bolsa que separa el glúteo medio de la tuberosidad isquiática; se desarrolla por sentarse de manera prolongada en superficies duras. La bursitis iliopsoas afecta a la bolsa que descansa entre el músculo iliopsoas y la articulación de la cadera, y es lateral a los vasos femorales. La bursitis anserina es una inflamación de la bolsa del sartorio sobre la cara medial de la tibia, justo bajo la rodilla; se manifiesta por dolor sobre la inserción del cojinete del tendón del sartorio, del gracilis y del semitendinoso cuando el sujeto sube escaleras.

La bursitis puede ocurrir en combinación con espondiloartropatías, artritis reumatoidea, gota y traumatismos u otras enfermedades articulares, con lo que se modifica o complica la sintomatología; en ocasiones los signos y síntomas del trastorno subyacente dominan el cuadro clínico y la bursitis no se diagnostica en forma correcta.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico suele ser clínico; se orienta sobre todo por la sintomatología y los antecedentes laborales y deportivos, o hábitos de los pacientes. Los estudios de laboratorio son útiles en las bursitis relacionadas con alteraciones inflamatorias, no así en las vinculadas con traumatismo o uso excesivo

El diagnóstico suele ser clínico; se orienta sobre todo por la sintomatología y los antecedentes laborales y deportivos, o hábitos de los pacientes. Los estudios de laboratorio son útiles en las bursitis relacionadas con alteraciones inflamatorias (como bursitis séptica o gotosa, que puede comprobarse mediante aspiración de líquido sinovial), no así en las vinculadas con traumatismo o uso excesivo.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Los estudios de gabinete no son de gran utilidad. En ocasiones, las radiografías simples pueden demostrar aumento de densidad y volumen en los tejidos blandos periféricos a la bolsa afectada; en casos relacionados con traumatismo o uso excesivo pueden revelar datos indirectos e inespecíficos, como cambios degenerativos óseos o articulares por lesión crónica. La tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear suelen proporcionar datos similares a los aportados por la radiografía simple, aunque más precisos y en otros planos o dimensiones, por lo que de acuerdo con análisis de costo/beneficio no se justifica su uso ordinario; la excepción podrían ser deportistas profesionales y trabajadores en juicios laborales.

TRATAMIENTO

La parte más importante es la prevención y protección de la bolsa contra las condiciones agravantes, como fricción y traumatismos, así como reposo de la parte afectada. El uso de dosis moderadas de salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos es útil para

reducir la inflamación y la sintomatología aguda. Si los síntomas son graves o refractarios, puede ayudar la inyección local de preparaciones con analgésicos y corticosteroides; el riesgo consiste en que ante la importante mejoría, el paciente puede reincidir en las condiciones desencadenantes o agravantes o bien exigir la aplicación repetida de estos medicamentos sin evitar las condiciones agravantes.

También son de utilidad medidas locales como aplicación de calor, diatermia y ultrasonido como complemento terapéutico. No se recomiendan los masajes ni la manipulación articular, ya que pueden provocar más daño que beneficio.

Deben evitarse los mecanismos y movimientos que ocasionen la bursitis específica; el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos son excelentes recursos. Si fracasan se puede aplicar infiltración local de analgésicos y otros esteroides, pero se debe insistir en el reposo de la articulación.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bole GG. Non-articular rheumatism. *En: Wyngaarden JB, Smith LH. Cecil. Textbook of Medicine. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988;2047.*
- Gilliland BC. Relapsing polychondritis and other arthritides. *En: Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, Kasper DL, Martin JB, Wilson JD (ed). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998;1951.*
- McCune WJ. Monoarticular arthritis. *En: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of Rheumatology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989;442.*

239 ■ Lumbalgia

Enrique Romero-Romero

INTRODUCCIÓN

El término lumbalgia se refiere al dolor de la parte baja de la espalda a nivel de las vértebras lumbares; quizá sea la forma más frecuente de dolor de espalda, y aunque comparte muchas características con otros dolores de espalda, se hace referencia de manera exclusiva al de la parte baja. Es causa común de consulta, con frecuencia conduce a incapacidad y puede deberse a problemas graves como tumores, infecciones, hernias de disco o fracturas por compresión vertebral. La atención médica debe conducir a reducir la posibilidad de daño permanente. El diagnóstico y la valoración son útiles para decidir entre tratamiento conservador o quirúrgico.

La lumbalgia es causa común de consulta, con frecuencia conduce a incapacidad y puede deberse a problemas graves como tumores, infecciones, hernias de disco o fracturas por compresión vertebral.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Al parecer, la causa más frecuente de lumbalgia es el estiramiento musculoligamentoso, que puede originarse en las fibras musculares o en los ligamentos adheridos a los músculos paravertebrales, a la cresta iliaca y a las regiones lumbar inferior y sacra superior. El sangrado y el espasmo musculoligamentoso causan edema y rigidez local en el sitio del daño. Este trastorno por lo general se presenta después de un esfuerzo intenso al realizar flexión, torsión o levantamiento; se produce la sensación de que algo se rompió en la parte baja de la espalda y de inmediato inicia el dolor lumbar inferior, que se irradia a la región glútea y a la parte superior y posterior de los muslos. La irradiación del dolor a la parte inferior de las piernas es rara, ya que no suelen dañarse las raíces nerviosas.

La hernia de disco lumbar, que se revisará en un capítulo específico, es quizá la segunda causa de lumbalgia y la que suele llevar a incapacidad con mayor frecuencia.

Cada vez se identifica más la estenosis espinal como causa importante de lumbalgia y malestares crónicos de las extremidades inferiores. Esta alteración ocurre en personas

El estiramiento musculoligamentoso parece ser la causa más frecuente de lumbalgia; la segunda quizá sea la hernia de disco lumbar.

Cada vez se identifica más la estenosis espinal como causa de lumbalgia y malestar crónicos de las extremidades inferiores.

jóvenes con estrechamiento congénito del conducto raquídeo lumbar o en ancianos con osteoartritis, degeneración del disco intervertebral y artritis de las facetas articulares. Los cambios en el diámetro del conducto y de los agujeros de los nervios raquídeos conduce a compresión radicular y dolor. Aparece como lumbalgia y dolor en la región glútea o en extremidades inferiores, muchas veces bilateral. Puede acompañarse de adormecimiento o debilidad en las piernas y empeora con la posición de pie, al caminar y con otras actividades que causan extensión vertebral; mejora con el reposo, sobre todo cuando el sujeto se sienta o se acuesta y flexiona la columna y la cadera. Puede confundirse con insuficiencia vascular y algunas veces referirse como pseudoclaudicación. La columna tiene buena movilidad y poco malestar focal; no se presenta signo de Lasegue y puede ocurrir déficit neurológico menor, como disminución del reflejo aquileo.

La espondilolistesis es otra causa de lumbalgia. Consiste en subluxación anterógrada de un cuerpo vertebral. Se produce como resultado de cambios degenerativos y artritis de las facetas articulares, por lo general en los niveles L4 a L5 y L5 a S1, con desplazamiento anterior del cuerpo vertebral. La mayoría de los pacientes tiene lumbalgia crónica; la ciática es poco frecuente. El dolor se debe al esfuerzo al que se someten ligamentos y uniones intervertebrales.

En pacientes ancianos con osteoporosis grave, uso crónico de glucocorticoides o enfermedad ósea metastásica se observa con mayor frecuencia colapso espontáneo de cuerpos vertebrales o fracturas patológicas, las cuales son poco habituales en el hueso normal, ya que requieren el desarrollo de grandes fuerzas de flexión y compresión. Por lo general se manifiestan como dolor intenso, agudo y súbito en la espalda a causa de un esfuerzo menor; la molestia ocurre en el sitio de la fractura con irradiación local a través de la espalda y alrededor del tronco, pero rara vez en las extremidades inferiores. Es más común en la parte media inferior de la espina dorsal, y menos frecuente a nivel lumbar, donde suele confundirse con hernia de disco lumbar.

La lesión raquídea de causa tumoral más común es el carcinoma metastásico. En estos casos, la sintomatología espinal es de inicio insidioso y su gravedad se incrementa de manera gradual debido a la actividad; por lo general hay dolor nocturno que no mejora con el reposo. La mayoría de pacientes son mayores de 50 años y alrededor de 30% tiene antecedentes de cáncer (los más frecuentes son de mama, pulmón, próstata, gastrointestinales o genitourinarios). Como resultado de la destrucción y debilidad del hueso ocurre colapso de cuerpos vertebrales, pero los espacios de los discos no se afectan.

De los tumores primarios de hueso, el que afecta con mayor frecuencia a la columna es el mieloma. En sus fases iniciales puede resultar difícil diferenciarlo de fracturas por compresión a causa de osteoporosis, ya que ambos trastornos se presentan en personas mayores; sin embargo, el mieloma se acompaña de anemia inexplicable y velocidad de sedimentación globular muy alta, aunque estos datos son inespecíficos y también pueden aparecer en procesos inflamatorios crónicos. Las lesiones líticas puras suelen ocurrir por carcinoma renal o de tiroides.

Los tumores intraespinales pueden producir sintomatología similar a las hernias de disco, pero a diferencia de éstas, las alteraciones neurológicas progresan a pesar de tratamiento conservador adecuado, lo que puede generar sospecha de tumor en el conducto raquídeo. En tumores de retroperitoneo, pelvis y colon puede haber extensión por contigüidad hacia las raíces nerviosas, semejante a la ciática por patología del disco, aunque esto sucede de manera tardía. El antecedente de neoplasia e incremento insidioso del dolor de espalda que no mejora con reposo es muy sugerente de metástasis tumoral.

La infección es causa rara de lumbalgia. La osteomielitis vertebral por lo común es de origen hematógeno por infecciones de vías urinarias, abuso de drogas inyectables, abscesos cutáneos y catéteres intravasculares; sin embargo, también puede ocurrir por infección local a causa de procedimientos efectuados en la columna (como punciones lumbares, mielografías, discografías o cirugías de disco). Ocurre dolor sordo y continuo en la espalda, muchas veces asociado a fiebre y espasmo de los músculos paraespinales, aunque en más de la mitad de los casos tal vez no aparezca fiebre. Hay dolor a la percusión sobre las vértebras afectadas, que puede confundirse con fractura por compresión o absceso epidural.

Este último puede ser consecuencia de bacteriemia u osteomielitis. La infección provoca dolor en la espalda, malestar focal y fiebre en cerca de 85% de los casos. Tal

El colapso espontáneo de cuerpos vertebrales o las fracturas patológicas se observan con mayor frecuencia en pacientes ancianos con osteoporosis grave, uso crónico de glucocorticoides o enfermedad ósea metastásica

La lesión raquídea de causa tumoral más común es el carcinoma metastásico; los más frecuentes son de mama, pulmón, próstata, gastrointestinales o genitourinarios

Los tumores intraespinales pueden producir sintomatología similar a las hernias de disco, pero a diferencia de éstas, las alteraciones neurológicas progresan a pesar de tratamiento conservador adecuado

vez se extienda y afecte el aporte sanguíneo local de la médula espinal, y progrese con rapidez a deterioro sensorial y motor grave.

La espondilitis anquilosante puede manifestarse tanto en el esqueleto periférico como en la columna. La afección espinal es más frecuente en el varón joven, y la sintomatología principal es entumecimiento y rigidez espinal matutina que mejoran con el ejercicio. Inicia de manera gradual y persiste durante más de tres meses. Las radiografías de columna en fases iniciales son inespecíficas, pero las articulaciones sacroilíacas pueden mostrar estrechamiento del espacio articular y esclerosis reactiva (sacroileítis). El espacio de las articulaciones sacroilíacas puede estar obliterado o fusionado; los cuerpos vertebrales se tornan cuadrados y se forman sindesmófitos.

Los pacientes con depresión pueden presentar lumbalgia de manera crónica. Muchas veces tienen antecedentes de problemas previos en la espalda que iniciaron por traumatismo menor; sin embargo, la depresión incrementa el dolor y prolonga la evolución clínica. Es posible que aparezcan espasmos musculares leves. La intensidad de las molestias y el grado de incapacidad son mucho mayores que las alteraciones que revela la exploración. Son comunes los síntomas somáticos múltiples. Algunos de estos pacientes parecen refractarios al tratamiento.

DIAGNOSTICO

El interrogatorio y la exploración física son los medios más efectivos para evaluar y manejar la lumbalgia. Los datos clínicos muchas veces son diagnósticos o pueden guiar la selección de pruebas e indicar el momento adecuado para referir al paciente a intervención quirúrgica.

Es importante investigar las características básicas de la lumbalgia, como localización precisa, inicio, irradiación, intensidad, etc.; asimismo, buscar síntomas específicos como fiebre, déficit neurológico progresivo, afección bilateral, disfunción vesical, anestesia en silla de montar y dolor persistente que no mejora con reposo en cama, los cuales pueden indicar enfermedades subyacentes graves. Deben buscarse antecedentes de daño vertebral reciente, cáncer, tratamientos previos para problemas de la espalda, como punciones lumbares recientes, infecciones concurrentes y uso crónico de corticosteroides.

La presencia de ciática ayuda a reducir las posibilidades diferenciales. Los factores que mejoran o empeoran la sintomatología y su impacto en las actividades cotidianas pueden tener importancia diagnóstica. La rigidez matutina en la espalda que mejora con la actividad sugiere espondilitis anquilosante u otras alteraciones inflamatorias. El inicio o incremento de síntomas con la posición de pie o al caminar, así como la mejoría al recostarse o sentarse, sugieren estenosis raquídea; el empeoramiento al sentarse, empujar o incorporarse indica posible hernia de disco lumbar. Si la gravedad y duración de los síntomas son mayores que la patología orgánica pueden sospecharse tensiones emocionales y sociales, y deberán considerarse tanto depresión como trastornos de somatización.

La exploración física general debe ser completa y no sólo de la espalda. Se deben buscar trastornos con síntomas similares a los de enfermedad lumbar, así como signos y síntomas periféricos de patologías que puedan afectar la columna, como fiebre, abscesos cutáneos, masas mamarias, derrames pleurales, nódulos prostáticos, linfadenopatía e inflamación articular. Se deben medir las circunferencias de muslo y pantorrilla para buscar datos de atrofia o alteraciones de la movilidad articular de las extremidades inferiores que sugieran lesión neurológica.

El examen de la espalda se inicia con el paciente de pie y la espalda encorvada. Se debe investigar cualquier anomalía y asimetría, y observar volumen muscular, postura y curvatura vertebral. Hay que valorar la flexibilidad y cualquier espasmo muscular o segmento espinal con limitaciones de movimiento. Se palpan las apófisis espinosas en busca de sensibilidad anormal que indique tumor, infección, fractura o hernia del disco. Algunas veces, en la espondilitis anquilosante hay molestias sacroilíacas a la palpación profunda, pero el dato es inespecífico. La prueba de Lasségue sugiere enfermedad de disco.

A diferencia de la exploración general, el examen neurológico es más eficiente si se orienta a las áreas detectadas a partir del interrogatorio, y se limita a una pequeña

El interrogatorio y la exploración física son los medios más efectivos para evaluar y manejar la lumbalgia

La exploración física general debe ser completa y no sólo de la espalda. Se deben buscar trastornos con síntomas similares a los de la enfermedad lumbar, así como signos y síntomas periféricos de enfermedades que puedan afectar la columna

distancia de los dermatomas afectados. En todos los casos se debe complementar la valoración de la función sensitiva con valoración de la función motora y la vegetativa, y observarse cualquier asimetría en la reacción. Es probable que el paciente con ciática tenga lesión de las raíces L5 a S1. En casos con lumbalgia, dolor irradiado al muslo anterior y debilidad del cuádriceps, debe valorarse la función de la raíz LA. El antecedente de retención urinaria sugiere alteraciones de la función sensitiva y motora de las raíces sacras. La valoración de la raíz S1 incluye el paso de punta-talón, la flexión plantar contra resistencia, reflejos tendinosos profundos del tobillo y sensación en la parte lateral del pie. La valoración de la raíz L5 incluye caminar de talones, dorsiflexión del tobillo y del dedo gordo contra resistencia, y alteraciones de la sensación de la parte media anterior del dorso del pie. En las lesiones de la raíz L4 se alteran los reflejos tendinosos profundos de la rodilla y de estiramiento del cuádriceps, así como la sensibilidad en la parte medial del tobillo.

Las raíces nerviosas que forman la cauda equina pueden dañarse por cualquier trastorno del conducto raquídeo por debajo de L1. La herniación masiva de disco en la línea media es la causa más común de compresión de las raíces sacras, y provoca el síndrome de la cauda equina, en el cual hay retención urinaria en casi 90% de los casos, anestesia en silla de montar (reducción de la sensibilidad en la región glútea, parte posterior y superior de los muslos y perineo) y disminución de tono del esfínter anal; la ciática y las alteraciones sensoriales y motoras de las extremidades inferiores son bilaterales.

La sensibilidad de cualquier prueba neurológica simple para el diagnóstico de lesión de raíces nerviosas lumbares no es mayor de 50%, pero si se consideran agrupadas puede aumentar a casi 90 por ciento.

En pacientes con tensión psicológica, la respuesta a pruebas neurológicas y examen raquídeo puede sugerir alteraciones neuroanatómicas erróneas. En estos casos suelen encontrarse alteraciones que no corresponden a la inervación de la raíz nerviosa, inconsistencias de las reacciones a las maniobras, hiperreactividad a la palpación, movimientos pasivos, hipersensibilidad superficial o diseminada, y manipulación de las pruebas raquídeas. La presencia de tres o más de estos factores indica componente psicológico en el problema del paciente.

En la atención médica de primer nivel, cerca de 85 % de los pacientes con lumbalgia presentan daño musculoligamentoso o cambios degenerativos y más de 5 % hernia de disco sintomática, de los cuales poco más de 50% requiere intervención quirúrgica. Sin embargo, en cerca de 30% de sujetos asintomáticos en quienes se efectúa estudio de imagen espinal por otras razones se encuentra hernia de disco. En 4% de los casos hay fractura por compresión, en 3% espondilolistesis, y en cerca de 1.5% hay tumor, infecciones o espondilitis anquilosante. Se desconoce la prevalencia de estenosis raquídea.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Si no hay gran sospecha clínica será suficiente el escrutinio con biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular y valores séricos de globulinas

Está indicado el uso temprano de radiografías de columna ante la sospecha de trastornos como neoplasias, fractura por compresión y otros más

Si no hay gran sospecha clínica, es suficiente el escrutinio con biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular y valores séricos de globulinas. La inmunolectroforesis del suero y las muestras de orina son de utilidad diagnóstica en casos de mieloma.

En la mayor parte de los casos, las radiografías aisladas de columna lumbosacra son insuficientes para tomar una decisión diagnóstica, ya que no proporcionan información de los estiramientos musculoligamentosos, pues en las hernias de disco no se alteran los espacios intervertebrales y cuando hay estrechamientos de los espacios no es posible distinguir entre rotura de disco o proceso degenerativo, aunque la presencia de osteófitos indica degeneración del disco. Por lo contrario, está indicado el uso temprano de radiografías de columna ante la sospecha de: a) neoplasias; b) fractura por compresión (tratamiento crónico con corticosteroides, mujeres posmenopáusicas, traumatismos graves, dolorimiento focal); c) espondilitis anquilosante; d) osteomielitis crónica; e) traumatismos mayores, y f) déficit neurológico mayor.

Si persisten los síntomas graves durante varias semanas a pesar del tratamiento conservador, y se sospecha la presencia de hernias de disco u otro trastorno corregible por vía quirúrgica, pueden ser útiles la tomografía axial computada y la resonancia

magnética nuclear; ambas son muy sensibles y bastante específicas para identificar hernias de disco lumbar o estenosis espinal, y pueden ofrecer detalles anatómicos de valor quirúrgico. En comparación con la resonancia magnética, la tomografía implica exposición a radiación y no proporciona visualización de la espina completa o de las vértebras superiores, pero su costo es menor.

La resonancia magnética es la mejor prueba disponible para identificación temprana de osteomielitis; es el método no invasivo de elección para el diagnóstico de tumores de médula espinal, abscesos epidurales y compresión medular, y en algunas ocasiones evita la necesidad de efectuar mielografías. Puede revelar alteraciones incluso antes que la tomografía, que proporciona excelentes detalles del hueso y muestra cambios en los cuerpos vertebrales por tumor o infección. Ambas pruebas deben limitarse a pacientes muy sintomáticos que se evalúan para intervención quirúrgica o en quienes se sospechan enfermedades sistémicas graves; su alta sensibilidad para protrusiones de disco o hernias pequeñas puede originar más de 30% de falsos positivos si se aplican de manera indiscriminada; también debe recordarse que la realización excesiva de estudios de imagen provoca alta frecuencia de falsos positivos.

La mielografía debe reservarse para sujetos con datos objetivos que ameriten intervención quirúrgica o radioterapia. Se obtienen mejores resultados cuando se combina con tomografía axial computada en pacientes con trastornos neurológicos progresivos, sobre todo si hay datos de daño de la médula espinal, como pérdida del control de esfínteres, adormecimiento y debilidad bilateral.

La gammagrafía con tecnecio tiene alta sensibilidad para osteomielitis y enfermedad metastásica. El gammagrama con galio algunas veces es útil para definir la afección de tejidos blandos por infecciones o formación de abscesos.

Puede requerirse electromiografía para confirmar déficit funcional de los nervios periféricos y ayudar a la selección de pacientes que requieren mielografía.

La mielografía debe reservarse para los casos con datos objetivos que ameriten intervención quirúrgica o radioterapia. Los mejores resultados se obtienen si se combina con tomografía

TRATAMIENTO

Como la mayor parte de las lumbalgias resultan de estiramiento musculoligamentoso, enfermedad degenerativa del disco intervertebral o artritis de las facetas articulares intervertebrales, por lo general responden al tratamiento sintomático conservador. Además de mostrar mejoría con las medidas encaminadas a tratar la causa específica de la lumbalgia, también es útil el mismo tratamiento conservador que se aplica en las hernias de disco, por lo que se recomienda consultar en esta misma sección el capítulo relativo a ese tema.

En algunos pacientes con lumbalgia crónica es útil la inyección de las facetas articulares con corticosteroides bajo la suposición de que un componente de artritis crónica de dichas facetas contribuye al dolor del paciente.

La lumbalgia crónica y refractaria en ausencia de patología anatómica es uno de los problemas de tratamiento a largo plazo más difíciles de la práctica primaria. Puede estar condicionada a factores sociales o laborales, como obtención de incapacidades, pensiones o litigios penales. El incremento de síntomas y su refractariedad al tratamiento pueden manifestar depresión o trastornos de somatización. Se puede lograr alguna mejoría mediante identificación y tratamiento de la psicopatología subyacente.

Se debe proteger al paciente contra pruebas inútiles, medicamentos que causen adicción, tratamientos ineficaces e intervención quirúrgica innecesaria. Debe evitarse en lo posible el uso de narcóticos con el fin de preservar la capacidad funcional e independencia del paciente.

Está indicada la atención urgente si hay síntomas que sugieran síndrome de cauda equina o compresión medular (como déficit neurológico bilateral, retención urinaria, incontinencia de esfínteres y anestesia en silla de montar) o en caso de colapso vertebral agudo con alteración de la estabilidad vertebral. La sospecha de osteomielitis o abscesos epidurales es indicación de hospitalización inmediata, y el tratamiento debe iniciarse en etapa temprana.

Si después de cuatro a seis semanas de tratamiento conservador el dolor aún es excesivo, o si aparece importante déficit neurológico (como pie caído, debilidad de gastroneuro, sóleo o cuádriceps), deberá evaluarse el tratamiento quirúrgico y referir al paciente a un ortopedista o a un neurocirujano.

La lumbalgia crónica y refractaria en ausencia de patología anatómica es uno de los problemas de tratamiento a largo plazo más difíciles de la práctica primaria

La atención urgente está indicada si hay síntomas que sugieran síndrome de cauda equina o compresión medular (como déficit neurológico bilateral, retención urinaria, incontinencia de esfínteres y anestesia en silla de montar) o en caso de colapso vertebral agudo con alteración de la estabilidad vertebral

LECTURAS RECOMENDADAS

- Becker DP. Intervertebral disc disease. *En: Wyngaarden JB, Smlth LH (ed). Cecil. Textbook of Medicine. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988;2252.*
- Borenstein DG. The spine, low back pain. *En: Klippel JH, Dieppe PA. (ed). Rheumatology. 2nd ed. London: Mosby, 1998(4.3).*
- Engstrom JW, Bradford DS. Back and neck pain. *En: Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, Kasper DL, Martin JB, Wilson JD (ed). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998;73.*
- Howell DS. The painful back. *En: Wyngaarden JB, Smlth LH (ed). Cecil. Textbook of Medicine. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988;2043.*
- Lawrence JS. Epidemiology of spinal pain. *En: Dickson RA (ed). Spinal Surgery. Science and Practice. London: Butterworths, 1990;29.*
- Lipson SJ. Low back pain. *En: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (ed). Textbook of Rheumatology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989;508.*
- Taylor TK. Lumbar disc prolapse in adolescents. *En: Dickson RA (ed). Spinal Surgery. Science and Practice. London: Butterworths, 1990;178.*
- Wood GW. Lower back pain and disorders of intervertebral disc. *En: Crenshaw AH (ed). Campbell's Operative Orthopaedics. 7th ed. Washington: CV Mosby, 1987;3255.*

240 ■ Fibromialgia

Enrique Romero-Romero

DEFINICIÓN

La fibromialgia se caracteriza por dolor musculoesquelético crónico difuso (por lo general en cuello, cintura escapular y parte posterior del hombro), dolorimiento, parestesias, fatiga, rigidez de tronco y extremidades, sitios con aumento de sensibilidad y alteraciones del sueño

Este síndrome se caracteriza por dolor musculoesquelético crónico difuso (por lo general en cuello, cintura escapular y parte posterior del hombro), dolorimiento, parestesias, fatiga, rigidez de tronco y extremidades, sitios con aumento de sensibilidad y alteraciones del sueño. Al parecer es un problema común y se estima una prevalencia mayor de 5% en mujeres de 25 a 45 años de edad, las cuales integran alrededor de 80 a 90% de los casos. Aunque todavía no se identifican la fisiopatología inflamatoria ni las alteraciones del tejido conjuntivo, para designar este síndrome se usan los términos fibromialgia, fibrositis, fibromiositis y síndrome fibrosítico.

ETIOLOGÍA

La fibromialgia es una enfermedad crónica no progresiva. Se desconoce su etiología, pero se han propuesto como factores causales mecanismos psicológicos, anormalidades musculares y disfunción del sistema nervioso autónomo. También se han señalado como motivo el estrés emocional, las enfermedades graves, las intervenciones quirúrgicas, las enfermedades tiroideas y los traumatismos. Esta enfermedad aparece en algunos pacientes con infección por VIH y parvovirus B19, así como enfermedad de Lyme. Se ha informado su coexistencia con el síndrome de fatiga crónica, lo que incrementa la posibilidad de una fisiopatología común, pero ésta aún se desconoce para ambos trastornos.

Cuando no se localizan las causas, erróneamente el médico puede sospechar somatización del paciente. La mayoría de los pacientes están tensos y ansiosos, y carecen de bases objetivas que justifiquen sus síntomas; en muchas ocasiones este síndrome se considera psicógeno. Los enfermos con frecuencia se despiertan en la noche y tienen dificultad para dormir, situación que atribuyen al dolor. Los síntomas empeoran con el estrés, la ansiedad, el frío, el clima húmedo y la sobreexcitación. En algunos sujetos

Los síntomas empeoran con el estrés, la ansiedad, el clima húmedo y la sobreexcitación

esta alteración se vincula con disfunción de otros órganos, como aumento de la frecuencia urinaria y sensación de llenura de la vejiga, síndrome de colon irritable y cefalea (que incluye migraña y dismenorrea), por lo que se especula sobre una posible participación psicosomática. Sin embargo, aunque los síntomas sugieren somatización, los estudios psicológicos no revelan relación entre síntomas y estado psicológico.

Algunos estudios electroencefalográficos muestran alteraciones de las ondas lentas del sueño no REM, por lo que se ha propuesto alteración del sueño como mecanismo causal, además de que los síntomas de fibrositis pueden aparecer en sujetos normales mediante interrupción de las ondas lentas del sueño; sin embargo, los pacientes con dolor crónico de otras causas pueden tener patrones similares de alteración del sueño.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente típico es una mujer a mitad del tercer decenio de vida que se presenta con dolor musculoesquelético crónico, difuso y constante, con sensación de dolor lento y tendencia a localización axial (cuello, hombros, espalda y pelvis), vinculado con rigidez y fatiga. Es característico que la rigidez empeore en las mañanas y se exacerbe con los cambios del clima, el frío, la humedad, el insomnio y el estrés, y mejora con el calor, el reposo y el ejercicio leve. Al despertar, los pacientes sienten que no descansaron. El dolor lento y la rigidez generalizada (que muchas veces se refiere a músculos y prominencias óseas) puede relacionarse con debilidad muscular, y los pacientes se quejan de cansancio e imposibilidad para estar de pie. Los síntomas por lo general son mayores en las mañanas, al despertar, y mejoran durante el día, pero en algunos sujetos pueden ser permanentes.

La exploración física es normal, con excepción de múltiples puntos localizados y específicos de sensibilidad exagerada a la palpación (que se denominan "puntos gatillo"), y en algunos casos nódulos y engrasamiento de las fascias profundas. Los puntos gatillo tienden a ser simétricos y su localización es constante, por lo que en 1990 el American College of Rheumatology estableció dos requisitos como criterio diagnóstico para fibromialgia: *a)* presencia de dolor diseminado, y *b)* hipersensibilidad cuando menos en 11 de los 18 sitios gatillo (cuadro 240-1).

El paciente típico es una mujer a la mitad del tercer decenio de vida que se presenta con dolor musculoesquelético crónico, difuso y constante, con sensación de dolor lento y tendencia a localización axial (cuello, hombros, espalda y pelvis), vinculado con rigidez y fatiga. Al despertar, los pacientes sienten que no descansaron.

Cuadro 240-1. Criterios del American College of Rheumatology para el diagnóstico de fibromialgia (1990)*

1. Antecedente de dolor difuso* *

El dolor se considera difuso cuando aparece:

- En el lado derecho del cuerpo, en el lado izquierdo del cuerpo, sobre la cintura y bajo la cintura
- En el esquelético axial (columna cervical, tórax anterior, columna torácica o parte baja de la espalda)***

2. Dolor en 11 de 18 sitios sensibles a la palpación digital:****

- Occipucio, bilateral en la inserción del músculo suboccipital
- Cervical bajo, bilateral en la parte anterior de los espacios intertransversos C5 a C7
- Trapecio, bilateral en el punto medio del borde superior
- Supraespinoso, bilateral en su origen sobre la espina escapular cerca del borde medio
- Segunda costilla bilateral en la segunda unión condrocostal, justo lateral a la unión de la superficie superior
- Epicóndilo lateral, bilateral, 2 cm distal al epicóndilo
- Glúteo, bilateral en el cuadrante superior externo de la nalga en la parte anterior del músculo
- Trocánter mayor, bilateral posterior a la prominencia trocánterea
- Rodilla, bilateral en el cojinete graso medial proximal a la línea articular

• La presencia de una segunda entidad clínica no excluye el diagnóstico de fibromialgia.

** La diseminación del dolor debe presentarse cuando menos durante tres meses.

*** El dolor de hombros y nalgas se considera como dolor de cada uno de los lados afectados. El dolor de la parte baja de la espalda se considera dolor del segmento inferior.

**** La palpación digital debe realizarse con una fuerza aproximada de 4 kg. Para que un punto sensible se considere positivo debe haber palpación dolorosa. La sensibilidad no se considera dolor.

El aumento de sensibilidad debe ser a la presión, en comparación con áreas adyacentes, aunque en casos extremos el solo tacto puede provocar dolor intenso. Los sitios más afectados son tronco, cadera y cintura escapular. Los pacientes pueden sentir que sus articulaciones están hinchadas, pero el examen articular es normal. Se pueden palpar nódulos subcutáneos dolorosos (en personas normales se encuentran en las mismas localizaciones nódulos similares, pero no son dolorosos). Los sitios sensibles deben distinguirse de los puntos gatillo en los pacientes con síndrome de dolor miofacial. La presión sobre los puntos gatillo causa dolor que se irradia a las áreas cercanas, en tanto que en los sitios sensibles lo ocasiona sólo en el sitio presionado.

DIAGNOSTICO

Los sitios más afectados para el aumento de sensibilidad a la presión o inclusive al tacto son el tronco, la cadera y la cintura escapular

El diagnóstico es clínico; los exámenes de laboratorio no muestran alteraciones. Es esencial la localización cuidadosa del dolor y su identificación cuando menos en 11 de los 18 puntos sensibles

Depende por completo de la historia clínica y el examen físico. Los estudios de laboratorio son normales y se ordenan sólo para descartar otras condiciones. Es esencial la localización cuidadosa del dolor; la vinculación con fatiga, sueño no reparador y exacerbaciones con cambios del clima facilitan la diferenciación. El examen de piel, uñas, mucosas, fondo de ojo, articulaciones, columna vertebral, músculos y huesos es normal; deben explorarse de manera cuidadosa para determinar enfermedades reumatológicas, miopatías, osteoartropatías, enfermedades tiroideas y patología focal. Como el dolor y la rigidez pueden manifestar una variedad de problemas musculoesqueléticos, neurológicos y sistémicos, el diagnóstico de fibrositis requiere la exclusión de entidades nosológicas específicas.

El diagnóstico se establece mediante identificación de dolor cuando menos en 11 de los 18 puntos sensibles, además del antecedente de dolor diseminado y la exclusión de otras causas. La presión en los puntos gatillo debe ser la necesaria para causar palidez de la punta del dedo del examinador (4 kg). Aparece reacción positiva si hay sensibilidad exagerada o dolor franco. Se requiere diferenciar los puntos sensibles de los puntos gatillo del síndrome miofacial que producen dolor referido a la compresión. El malestar leve a la palpación es un dato inespecífico que puede encontrarse en portadores de otras condiciones musculoesqueléticas.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

No hay estudios diagnósticos ni datos de laboratorio característicos. Las pruebas se realizan para descartar otras condiciones tratables con sintomatología similar. Los pacientes con dolor de espalda como síntoma predominante pueden requerir estudios radiológicos para descartar patología esquelética.

Las biopsias musculares y los datos electromiográficos no han mostrado datos consistentes. En un subgrupo de pacientes con fibromialgia hubo anomalías de anticuerpos, pero coexistieron enfermedades del tejido conjuntivo. Otros sujetos presentaron serología positiva para enfermedad de Lyme, pero en apariencia se trata de falsos positivos, ya que por lo general el tratamiento para esa enfermedad ayuda poco a resolver los síntomas.

Las biopsias musculares y los datos electromiográficos no resultan útiles para el diagnóstico

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La fibromialgia debe diferenciarse de otras formas regionales y difusas de dolor musculoesquelético. En algunos casos, las causas extraarticulares se identifican con facilidad en hueso, bolsas, tendones, músculo, ligamentos o nervios. El dolor de la osteoartropatía hipertrófica puede ser difuso, pero los puntos sensibles son mínimos y los abultamientos distintivos.

En el síndrome miofacial por uso excesivo hay puntos sensibles, pero el dolor se irradia y no se presenta en el sitio. Los síntomas similares son focales más que difusos; el antecedente de inicio después de actividad física excesiva o estiramiento muscular es característico y no se relaciona con fatiga ni trastornos del sueño. La artritis reumatoidea puede originar un cuadro clínico similar; sin embargo, la sensibilidad al parecer es

menos exagerada y los estudios serológicos son anormales. En la polimialgia reumática el inicio es a mayor edad, los síntomas se localizan en cadera y cintura escapular, hay pocos puntos sensibles y la velocidad de sedimentación globular es elevada. La espondilitis anquilosante produce malestar axial, fatiga y sensibilidad focal; sin embargo, la mayoría de los pacientes son varones y la sacroileitis es una manifestación definitiva.

En pacientes con síndrome de fatiga crónica se identifican algunos datos clínicos de fibromialgia, que incluyen dolor musculoesquelético crónico difuso y puntos sensibles. La dificultad estriba en que el diagnóstico es clínico en ambos trastornos. El dolor tiende a ser menos importante en el síndrome de fatiga crónica y no todos los pacientes tienen puntos sensibles. La enfermedad de Lyme se diferencia con facilidad por el antecedente de exposición a garrapatas o áreas endémicas; son característicos el exantema, la poliartritis y las alteraciones neurológicas.

El hipotiroidismo puede acompañarse de mialgias difusas y fatiga similares a las de fibromialgia, pero los datos de deficiencia hormonal son característicos. La polimiositis puede generar dolorimiento muscular, pero los músculos son débiles, con sensibilidad difusa, y la velocidad de sedimentación y enzimas musculares están aumentadas en forma evidente.

La depresión y los trastornos de somatización carecen de puntos sensibles reproducibles y se acompañan de manifestaciones definitivas de la psicopatología subyacente.

TRATAMIENTO

De igual manera que en cualquier alteración crónica de etiología desconocida, el tratamiento es de apoyo. Tanto los pacientes como sus médicos suelen tener experiencias desagradables en los intentos por controlar los síntomas, por lo que son esenciales la educación del enfermo, el apoyo emocional y la información. Los individuos por lo general se tranquilizan cuando se les informa que su problema es tratable, que no es invalidante, deformante ni degenerativo; que no es progresivo y no compromete su vida, y sobre todo que su enfermedad es una alteración real, conocida y no imaginaria.

Entre los fármacos más efectivos están los antidepresivos tricíclicos en dosis individualizadas, que pueden ayudar a restablecer el sueño normal. Con esta terapéutica se observa mejoría en todas las manifestaciones de la enfermedad; las recaídas ocurren por lo común al suspender el tratamiento. Pueden ser de utilidad los salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos, aunque aún no se demuestra con claridad mejoría significativa.

Las medidas locales, como calor, masaje o infiltración de los puntos sensibles con corticosteroides o lidocaína, así como la acupuntura, pueden ayudar a mejorar el dolor. El ejercicio aeróbico regular y el entrenamiento para acondicionamiento cardiovascular incrementan el umbral al dolor, inducen mejoría general y reducen el estrés. No se ha observado mejoría con la sola ejecución de ejercicios simples de flexibilidad.

No se recomienda tratamiento empírico con antibióticos parenterales para la enfermedad de Lyme con serología positiva en pacientes con fibromialgia, ya que produce mayor toxicidad del antibiótico que curación de la fibromialgia, por lo que debe reservarse para pacientes con datos muy sugerentes de enfermedad de Lyme.

Estos tratamientos pueden ser efectivos en algunos sujetos; otros, en cambio, continúan de manera crónica con el problema, cuya mejoría sólo es parcial. Escuchar al paciente de manera cuidadosa y practicarle un examen físico completo le otorga confianza y ayuda a reducir las demandas de pruebas innecesarias o la búsqueda de múltiples evaluaciones y medicinas alternativas.

Entre los fármacos más efectivos están los antidepresivos tricíclicos en dosis individualizadas, que pueden ayudar a restablecer el sueño normal. Con esta terapéutica se observa mejoría en todas las manifestaciones de la enfermedad; las recaídas ocurren por lo común al suspender el tratamiento

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bennett RM. Fibrositis. *En*: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (ed). *Textbook of Rheumatology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989;541.
- Bole GG. Non-articular rheumatism. *En*: Wyngaarden JB, Smlth LH (ed). *Cecil. Textbook of Medicine*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988:2047.
- Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. *En*: Klippel JH, Dieppe PA (ed). *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby, 1998;415.

Gilliland BC. Relapsing polychondritis and other arthritides. *En*: Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, Kasper DL, Martin JB, Wilson JD (ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998;1963.

Goroll AH. Approach to the patient with fibromyalgia. *En*: Goroll AH, May LA, Mulley AG (ed). *Primary Care Medicine. Office Evaluation and Management of the Adult Patient*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1995;799.

241 ■ Síndrome de fatiga crónica

*Ma. Guadalupe Fabián San Miguel
Víctor Hugo Córdova Pluma*

DEFINICIÓN

El diagnóstico de fatiga crónica se caracteriza por cansancio extremo, persistente e incapacitante de origen desconocido

El síndrome de fatiga crónica (también llamado encefalomielitis miálgica) se caracteriza por cansancio extremo, persistente e incapacitante de origen desconocido, que no se resuelve con reposo en cama y reduce por lo menos en 50% la actividad diaria del paciente; suele durar más de seis meses con síntomas somáticos y neurocognoscitivos, en ausencia de cualquier alteración médica definida. Se describió por primera vez en 1934 y hay pocos informes a partir de esa fecha. Suele afectar más a la mujer, con relación mujer:varón de 4:1. La prevalencia varía según el país; esto es, en Estados Unidos es de 75 a 267/100 000 habitantes; en Australia, de 37/100 000 habitantes y en Escocia de 51/100 000 habitantes.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los posibles factores causales son virus, factores inmunitarios o hematológicos, o de origen psiconeuroinmunológico

Se desconoce la causa, aunque se señala la participación de varios agentes virales, sobre todo enterovirus. Por lo común se encuentran anticuerpos contra virus Coxsackie B en sangre, y algunos autores llaman síndrome de fatiga crónica tipo miálgico al padecimiento que se relaciona con este virus. También se vincula con virus Epstein-Barr; en este caso se manifiesta por fiebre y adenomegalia, y se le conoce como síndrome de fatiga crónica tipo mononucleosis crónica.

En la etiología de este síndrome se señalan alteraciones inmunitarias y hematológicas, como alteraciones de las células T, presencia de complejos inmunitarios circulantes y linfocitos atípicos. También se sugieren alteraciones psiconeuroinmunitarias, en particular vinculación con factores que producen estrés con alteración de la síntesis de citocinas, células asesinas naturales y participación de linfocitos T, así como mayor predisposición a presentar infecciones virales.

Se desconoce la patogenia de este síndrome; sin embargo, se han identificado alteraciones neuroendocrinas e inmunitarias. Estudios electromiográficos han revelado actividad anormal de las neuronas motoras corticoespinales, disminución del esfuerzo inducido por dolor, motivación disminuida y concentración disminuida, lo que sugiere origen central de la fatiga.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El clásico perfil del paciente con fatiga crónica es una mujer de raza caucásica de edad media. El diagnóstico se establece por la persistencia de cansancio extremo de origen desconocido cuando menos durante seis meses, y revisión médica posterior que excluya patología orgánica o psiquiátrica.

DIAGNOSTICO

Para el diagnóstico se han establecido criterios mayores y menores, así como signos físicos (cuadro 241-1). También se informa intolerancia al ortostatismo con taquicardia vinculada.

El diagnóstico se establece por la persistencia de cansancio extremo de origen desconocido cuando menos durante seis meses, y revisión médica posterior que excluya patología orgánica o psiquiátrica

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Aunque no es específica, la electromiografía orienta el diagnóstico de síndrome de fatiga crónica y es útil para diferenciarlo de otros trastornos. La resonancia magnética nuclear con espectroscopia permite evaluar el metabolismo muscular. Esta prueba y la tomografía axial computada con emisión de positrones muestran anomalías en la materia blanca y crecimientos ventriculares hasta en 27% de los pacientes. La biopsia muscular no proporciona datos específicos.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se debe descartar la existencia de esclerosis múltiple. En esta última, la imagen de la materia blanca mediante resonancia magnética nuclear presenta lesiones múltiples y por lo común de localización periventricular. También se debe descartar depresión; en el cuadro 241-2 se presentan las características de ambas entidades.

TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de fatiga crónica es sintomático. Se recomienda supervisión permanente del médico y buena relación médico-paciente, lo cual ayudará en gran medida a que el enfermo se sienta mejor.

El ejercicio, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptura de serotonina son útiles en el tratamiento, igual que la combinación de los mismos (fluoxetina,

No hay un tratamiento curativo o etiológico. El manejo es sintomático; son útiles los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptura de serotonina. También se emplean ondansetrón, hidrocortisona y fludrocortisona

Cuadro 241-1. Criterios para el diagnóstico de síndrome de fatiga crónica

Criterios mayores*

1. Fatiga debilitante sin historia previa, que no se resuelve con reposo en cama y es lo bastante grave para reducir la actividad durante más de seis meses
2. Fatiga que no se explica por la presencia de padecimiento médico o enfermedad psiquiátrica

Criterios menores**

1. Infección. Fiebre moderada o escalofrío
2. Faringe inflamada
3. Mialgias
4. Fatiga prolongada posterior al ejercicio físico
5. Artralgias migratorias sin edema o enrojecimiento
6. Alteraciones neuropsicológicas: cefalea recurrente generalizada, depresión, alteraciones del sueño, como insomnio o hiperinsomnia
7. Alteraciones cognitivas
8. Ansiedad
9. Fotofobia
10. Escotoma transitorio
11. Febrícula
12. Faringitis no exudativa
13. Adenomegalias menores de 2 cm de diámetro, axilares o cervicales, tanto anteriores como posteriores

* Ambos deben estar presentes.

** Deben estar presentes ocho síntomas y dos signos.

Cuadro 241-2. Manifestaciones del síndrome de fatiga crónica y depresión

<i>Síntoma</i>	<i>Síndrome de fatiga crónica</i>	<i>Depresión</i>
Fatiga	Presente	Presente
Sueño alterado	Presente	Presente
Alteraciones de la memoria	Presente	Presente
Dolor muscular	Presente	Ocasional
Cefalea	Presente	Ocasional
Dolor articular	Presente	Ausente
Debilidad	Presente	Ocasional
Fatiga posterior al ejercicio	Presente	Ausente
Fiebre	Presente	Ausente
Dolor faríngeo	Presente	Ausente
Adenomegalia	Presente	Ausente
Escalofrío	Presente	Ausente

amitriptilina). También se emplean ondansetrón, hidrocortisona y fludrocortisona en diversas dosis. En algunos casos la administración de hormona del crecimiento mejora los síntomas.

PRONOSTICO

A pesar de que no hay tratamiento específico, el pronóstico por lo general es bueno. Es importante entender la problemática del paciente con fatiga crónica, ya que en muchos casos la incompreensión impide un manejo adecuado. Se le debe ayudar a convivir con algunos de sus síntomas y a tener una vida productiva y de buena calidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Baschetti R. Investigations of hydrocortisone and fludrocortisone in the treatment of chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2263.
- Bates DW, Buchwald D, Lee J. Clinical laboratory test findings in patients with chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155:97.
- Behan WM, More IA, Behan PO. Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome. *Acta Neuropathol* 1991;83:61.
- Buskila D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and myofascial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:119.
- Dickinson, CJ. Chronic fatigue syndrome-aetiological aspects. *Eur J Clin Invest* 1997;27:257.
- Friedman TC, Adesanya A, Poland RE. Low dose hydrocortisone for chronic fatigue syndrome. *JAMA* 1999;26:1888.
- Fukuda K, Straus S, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121:953.
- Glaser R, Kiecolt Glaser JK. Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998;105:35S.
- Kent Braun JA, Sharma KR, Weiner MV, Massie B, Miller RG. Central basis of muscle fatigue in chronic fatigue syndrome. *Neurology* 1993;43:125.
- Komaroff AL, Buchwald D. Symptoms and signs of chronic fatigue syndrome. *Rev Infect Dis* 1991 ;13(supl 1):S8.
- Koo D. Chronic fatigue syndrome. A critical appraisal of the role of Epstein-Barr virus. *West J Med* 1989;150:590.
- Roberts KM, Byrne E. Single fibre EMG studies in chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:375.

242 ■ Hernia de disco intervertebral

Enrique Romero-Romero

INTRODUCCIÓN

La hernia de disco intervertebral es causa de muchos casos de lumbalgia, aunque también pueden ocasionarla problemas como estiramientos musculoligamentosos, artritis de las facetas articulares intervertebrales, fracturas por compresión vertebral y otros. El médico debe valorar y manejar con habilidad este trastorno, y conocer las indicaciones para referir al paciente a intervención quirúrgica.

Al parecer, la hernia de disco es la segunda causa de dolor de espalda; se encuentra en cerca de 30% de personas asintomáticas en quienes se realiza un estudio de imagen espinal por razones diferentes a dolor de espalda.

FISIOPATOLOGIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fisiopatología de la hernia de disco intervertebral es poco conocida. Se cree que los factores determinantes son los cambios degenerativos del disco lumbar y los que ocasionan la concentración de tensión en el nivel lumbosacro. La tensión resultante de las enormes fuerzas longitudinales causadas por la posición erecta aumenta por el esfuerzo de encorvamiento, que puede causar abombamiento si el disco está debilitado. El anillo del disco puede dañarse, inflamarse o debilitarse, lo que ocasiona dolor de espalda localizado, ya que estimula los receptores de dolor en el ligamento longitudinal.

En más de 95 % de los casos, la hernia ocurre por rotura del disco en los segmentos L4 a L5 o L5 a S1, que afecta las raíces nerviosas L5 y S1, respectivamente. La ciática es uno de los síntomas más característicos de la herniación de disco a nivel lumbar; se presenta en 95 % de los casos y aparece por compresión o irritación de una raíz nerviosa lumbar inferior o sacra superior; hay dolor local, agudo o ardoroso, que según la raíz nerviosa específica afectada irradia hacia la parte posterior o lateral de la pierna, el tobillo o el pie. El dolor puede empeorar con la tos, la maniobra de Valsalva y el estornudo, y muchas veces se acompaña de parestesias y adormecimiento; puede haber debilidad en el área inervada por la raíz nerviosa afectada.

La irritación de la raíz S1 provoca dolor, entumecimiento y parestesias en nalga, parte posterior del muslo, pantorrilla, parte lateral del tobillo, pie y dedos laterales; puede ocurrir atrofia de la pantorrilla e hiporreflexia o arreflexia aquilea y debilidad de la flexión plantar. La lesión de la raíz L5 produce dolor que se irradia a dorso del pie y dedo gordo, debilidad en la extensión de éste y adormecimiento del dorso del pie. De manera ocasional, la hernia de disco lumbar alto provoca dolor que se irradia a la parte anterior del muslo; puede haber hiporreflexia o arreflexia rotuliana e incluso debilidad y atrofia del cuádriceps.

El espasmo reflejo de los músculos paraespinales limita el movimiento; a nivel lumbar ocasiona formación de escoliosis ciática del lado de la herniación de disco, y provoca molestias en la espina lumbar baja y el nudo ciático.

La herniación masiva de disco en la línea media es la causa más común de compresión de las raíces por debajo del nivel de L1; provoca el síndrome de la cauda equina, que se caracteriza por retención urinaria, disminución del tono del esfínter anal, anestesia en silla de montar (reducción de la sensibilidad en la región glútea, parte posterior y superior de los muslos y perineo). La ciática y las alteraciones sensoriales y motoras de las extremidades inferiores tienen predominio bilateral y los pacientes pueden referirlas como fatiga.

La evolución clínica puede ser benigna con recurrencias de dolor leve en las partes media y baja de la espalda que se relacionan con esfuerzos menores de ésta; los síntomas disminuyen de manera espontánea en pocos días, pero pueden progresar y presen-

En más de 95% de los casos la hernia ocurre por rotura del disco en los niveles L4 a L5 o L5 a S1, y afecta las raíces nerviosas L5 y S1

La irritación de la raíz S1 provoca dolor, entumecimiento y parestesias en nalga, parte posterior del muslo, pantorrilla, parte lateral del tobillo, pie y dedos laterales; puede ocurrir atrofia de la pantorrilla e hiporreflexia o arreflexia aquilea y debilidad de la flexión plantar

La lesión de la raíz L5 produce dolor que se irradia al dorso del pie y al dedo gordo, debilidad en la extensión de éste y adormecimiento del dorso del pie, e incluso debilidad y atrofia del cuádriceps

tarse como dolor persistente acompañado de ciática, que muchas veces desencadenan esfuerzos triviales, como la simple flexión al agacharse.

DIAGNOSTICO

El interrogatorio y el examen físico cuidadoso son aún los elementos principales para la evaluación de las hernias de disco, y en la mayoría de los pacientes son suficientes para establecer el diagnóstico

El interrogatorio y el examen físico cuidadoso son aún los elementos principales para la evaluación de las hernias de disco, y en la mayoría de los pacientes son suficientes para establecer el diagnóstico. Los datos clínicos son muy característicos; ayudan a guiar la selección de pruebas e indican el momento de referir al paciente. Las peculiaridades básicas de las molestias en la espalda (como cualidad, localización, inicio e irradiación) pueden ser muy sugerentes del trastorno; el empeoramiento al sentarse, empujar o incorporarse orientan a la posibilidad de hernia de disco lumbar, y la presencia de ciática ayuda a reducir el diagnóstico diferencial.

En la exploración física de la espalda debe buscarse cualquier anomalía y observarse la simetría, el volumen muscular, la postura y la curvatura vertebral; es importante valorar la flexibilidad y cualquier espasmo muscular o segmento espinal que no se mueva libremente. Se puede encontrar hipersensibilidad de la columna lumbar inferior del nódulo ciático.

La prueba de Lasegúe sirve como indicador sensitivo de la herniación de disco lumbar bajo, sobre todo en pacientes con complicación por ciática

La prueba de Lasegúe sirve como indicador sensitivo de la herniación de disco lumbar bajo, sobre todo en pacientes con complicación por ciática. Dicha prueba se fundamenta en que las raíces L5 y S1 con lesión por disco herniado causan dolor radicular si se estiran, de manera especial en las lesiones de L5 a S1. Se realiza en posición supina con elevación pasiva de la pierna del paciente, que el examinador toma del talón, en tanto que la rodilla se mantiene totalmente extendida. Un dato positivo es la aparición del dolor de ciática en pierna y espalda cuando la pierna del paciente se eleva entre 30 y 70 grados, con limitación de la elevación recta del lado afectado. No debe confundirse con estiramiento muscular, que también causa malestar durante la prueba, sobre todo cuando se acerca a 90 grados. La dorsiflexión del tobillo durante la prueba puede exacerbar el dolor de la hernia de disco y es de gran utilidad si los resultados de la prueba no son claros.

En la prueba de Lasegúe ipsilateral, la sensibilidad promedio es de 80% y la especificidad cercana a 40%; en la prueba de Lasegúe contralateral, la especificidad es alrededor de 75%, pero la sensibilidad es de sólo 25%. La prueba es menos útil para detectar herniación de disco en el nivel L4 a L5

En la herniación de disco lumbar superior, la elevación recta de la pierna produce dolor en la espalda y parte anterior del muslo. La prueba se realiza tanto del lado del dolor (prueba de Lasegúe ipsilateral) como del lado opuesto (prueba de Lasegúe contralateral o cruzada). El inicio temprano del dolor durante la prueba da mayor especificidad al resultado. En la prueba de Lasegúe ipsilateral, la sensibilidad promedio es de 80% y la especificidad cercana a 40%; en la prueba contralateral, la especificidad es alrededor de 75%, pero la sensibilidad es sólo de 25%. La compresión radicular es menor en las hernias de L4 y mínima en L2 o L3, por lo que la prueba es menos útil para detectar herniación de disco en el nivel L4 a L5.

Se debe investigar la sensibilidad del nervio femoral, que puede aumentar por irritación de las raíces lumbares L2 a L4. La flexión del tobillo con el paciente acostado reproduce el dolor en la espalda y la parte anterior del muslo. Deben medirse las circunferencias de muslo y pantorrilla para buscar evidencias de atrofia; además, habrá de medirse la movilidad articular de las extremidades inferiores.

Es probable que los pacientes con ciática tengan déficit territorial de las raíces L5 a S1. En pacientes con dolor de espalda que se irradia a la parte anterior del muslo y se relaciona con debilidad del cuádriceps debe valorarse la función de la raíz L4. El antecedente de retención urinaria requiere valorar la función sensitiva y motora de las raíces sacras.

La valoración de la raíz S1 (disco L5 a S1) incluye el paso de punta-talón, flexión plantar contra resistencia, reflejos tendinosos profundos del tobillo y sensación en la parte lateral del pie. La pérdida de la flexión plantar sólo ocurre en las hernias de disco graves (alta especificidad pero baja sensibilidad). La valoración de la raíz L5 (disco L4 a L5) incluye caminar con los talones (es una prueba imprecisa), dorsiflexión del tobillo y del dedo gordo contra resistencia, y sensación en la parte media anterior del dorso del pie. En las lesiones de la raíz L4 se alteran los reflejos tendinosos profundos de la rodilla y de estiramiento del cuádriceps, y la sensibilidad sobre la parte medial del tobillo.

Ninguna prueba neurológica simple para establecer el diagnóstico de hernia de disco lumbar tiene sensibilidad mayor de 50%, pero ésta puede aumentar a casi 90% si se consideran en grupo.

En pacientes con tensión psicológica, la respuesta a pruebas neurológicas y examen espinal puede aparentar alteraciones neuroanatómicas, lo que muchas veces conduce a errores diagnósticos.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La utilidad de los estudios de imagen se limita a unas cuantas situaciones específicas. En la mayor parte de los casos, las placas de columna lumbosacra son insuficientes, y su costo y efectividad no justifican que se utilicen para el diagnóstico. En las hernias de disco no se alteran los datos de los espacios de los discos normales, y los estrechamientos de dichos espacios que ocurren por ruptura de disco no se distinguen de los que aparecen por degeneración asintomática, aunque los osteófitos que se extienden desde los cuerpos vertebrales orientan hacia la presencia de alteración degenerativa.

La tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear están indicadas en pacientes con hernias de disco que sean candidatos para intervención quirúrgica; ambas son muy sensibles y su especificidad es razonable, ya que pueden proporcionar detalles anatómicos de valor quirúrgico. El costo de la tomografía es menor que el de la resonancia magnética, pero implica exposición a radiación y no proporciona la visualización completa de la espina o las vértebras superiores; la resonancia provoca reacciones claustrofóbicas, pero no expone a radiación. La alta sensibilidad de estas pruebas para hernias de disco puede generar una frecuencia de falsos positivos mayor de 30% si se aplican de manera indiscriminada.

La electromiografía puede requerirse para comprobar déficit funcional de los nervios periféricos y seleccionar a los pacientes que requieren mielografía.

Debe recordarse que la realización excesiva de estudios de imagen muchas veces da lugar a resultados falsos positivos.

La utilidad de los estudios de imagen se limita a unas cuantas situaciones específicas. En la mayor parte de los casos, las placas de columna lumbosacra son insuficientes, y su costo y efectividad no justifican su uso para el diagnóstico

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe diferenciarse de otras causas de dolor de espalda, como daño musculoligamentoso, cambios degenerativos, fracturas por compresión, espondilolistesis, tumores, infecciones, espondilitis anquilosante y estenosis raquídea. Se sugiere consultar el capítulo 239 de esta sección referente a la lumbalgia.

La hernia de disco intervertebral debe diferenciarse de otras causas de dolor de espalda, como daño musculoligamentoso, cambios degenerativos, fracturas por compresión, espondilolistesis, tumores, infecciones, espondilitis anquilosante y estenosis raquídea

TRATAMIENTO

La hernia del disco, con ciática o sin ésta, responde de manera favorable al manejo conservador en cerca de 98% de los casos; sin embargo, el malestar agudo puede persistir durante varios días a pesar del tratamiento adecuado. En la mayoría de los pacientes son suficientes el reposo en cama, la administración de analgésicos, y medidas como calor local y baños calientes, además de actividad física leve y seleccionada de manera cuidadosa para evitar la incapacidad.

Se prefieren los analgésicos no esteroideos a los narcóticos, ya que no provocan tolerancia ni adicción; además, son antiinflamatorios y se pueden complementar con tranquilizantes menores que tienen efecto muscular relajante y ayudan a dormir a los pacientes que no pueden hacerlo.

La posición que se adopte al dormir es importante, y cada paciente debe encontrar la más confortable. Por lo general es suficiente que el sujeto se acueste boca arriba con una almohada bajo las rodillas y otra baja para la cabeza. En algunas ocasiones es necesario el decúbito lateral con cadera y rodillas flexionadas. El decúbito ventral suele ser molesto.

Los pacientes con hernias de disco pueden requerir más de tres semanas de reposo; sin embargo, no se recomienda que sea prolongado en cama, ya que puede provocar

La hernia de disco con ciática o sin ésta responde de manera favorable al manejo conservador en cerca de 98% de los casos; es suficiente el reposo, la administración de analgésicos y el calor local

disfunción física o psicológica. Durante la primera semana se sugiere efectuar 20 minutos de caminata tres veces al día, intercalados con varias horas de reposo en cama.

Una vez que los pacientes se recuperen de los síntomas agudos, debe iniciarse un programa de ejercicio fortalecedor que ayude a evitar problemas futuros en la espalda, así como un programa de cuidados de la columna. El paciente debe saber que el dolor es una reacción normal de protección contra el daño y la inflamación que puede indicarle exceso de actividad, pero que las molestias menores, la rigidez, el dolorimiento o el dolor leve no deben interferir con la movilización progresiva.

Si los síntomas reaparecen o se desarrollan en relación con actividades específicas o el nivel de actividad, el paciente debe autolimitarse y reducir cada día su actividad hasta alcanzar un nivel tolerable, para después aumentarla de manera gradual y tan rápido como lo permitan los síntomas.

El paciente habrá de evitar actividades que le causen dolor y acciones potencialmente dañinas, como agacharse de manera repetitiva, levantar objetos pesados o girar contra resistencia; debe realizar programas de terapia física que fortalezcan sus músculos y flexibilidad, además de que lo ayuden a mantener una buena postura y reduzcan el riesgo de daño recurrente. El ejercicio leve diario y los ejercicios de resistencia vigorosos dos a tres veces por semana son más útiles que los ejercicios isométricos. Se recomienda caminar de manera enérgica durante 20 minutos una o dos veces al día, y complementar esta actividad con natación, bicicleta estacionaria o gimnasia durante 30 minutos dos veces por semana.

Si el dolor es persistente o incapacitante después de cuatro a seis semanas de tratamiento conservador adecuado, o hay déficit neurológico progresivo en las extremidades inferiores (como pie caído, debilidad de gastrocnemio, soleo o cuádriceps, o bien alteraciones en el control del esfínter vesical o rectal), debe considerarse al paciente como candidato potencial para intervención quirúrgica. Si hay síntomas que sugieran síndrome de cauda equina o compresión medular será urgente el internamiento.

En pacientes con hernias de disco masivas y síndrome de la cauda equina es urgente la discectomía por cirugía abierta; también estará indicada si hay déficit neurológico mayor progresivo, discos calcificados, fragmentos de disco extruidos que no tienen continuidad con el espacio de disco o dolor causado por anomalías óseas diferentes a la herniación de disco. Las indicaciones relativas para intervención quirúrgica son lumbalgia incapacitante crónica persistente después de resolución de los síntomas agudos y recurrencias agudas frecuentes de lumbalgia grave que no se pueden evitar con un programa de cuidados de espalda.

La quimiolólisis por inyección del disco con quimilopapaína es una opción para los pacientes que no requieren cirugía abierta, ya que al disolverse el núcleo pulposo disminuye la presión sobre la raíz espinal. Aunque la incidencia de complicaciones es muy baja y el fármaco es seguro, algunos pacientes pueden experimentar espasmos dolorosos, dolor durante varias semanas después del tratamiento, daño del nervio, disquitis, infección y reacción anafiláctica. El periodo de recuperación puede prolongarse tanto como el de la intervención quirúrgica.

La utilidad de tracciones o tirantes es controvertida, además de que la restricción del movimiento puede ocasionar debilidad muscular. La manipulación espinal por quiroprácticos y "hueseros" no es el tratamiento idóneo; puede ayudar durante el episodio de dolor agudo, pero no hay pruebas de beneficios definitivos y no se ha establecido si es segura la manipulación de la columna en cuadros de compresión radicular. La mayoría de los médicos desaconsejan este tipo de terapéutica.

Es importante la educación del paciente, ya que en muchas ocasiones la falta de información causa insatisfacción y ansiedad, que se reducen al proporcionarle detalles sobre su diagnóstico y pronóstico; incluso es útil darle una explicación sobre el método diagnóstico, si aún no se establece. Los ejercicios dan seguridad al enfermo, pero es importante advertirle qué síntomas indican daño neurológico y requieren atención médica inmediata. Explicar la racionalidad de las medidas higiénicas de la espalda y los ejercicios facilita el cumplimiento de las indicaciones, además de que el manejo se simplifica en un sujeto bien informado.

Los pacientes deben confiar en que la historia natural de su trastorno por lo general es favorable y la reacción al tratamiento conservador es buena.

Se deberán evitar las actividades que causen dolor

Si el dolor persistente o incapacitante después de cuatro a seis semanas o hay déficit neurológico progresivo debe considerarse la terapéutica quirúrgica

La educación del paciente es importante, ya que en muchas ocasiones la falta de información causa insatisfacción y ansiedad, las cuales se reducen al proporcionarle detalles sobre su diagnóstico y pronóstico

LECTURAS RECOMENDADAS

- Becker DP. Intervertebral disc disease. *En: Wyngaarden JB, Smlth LH (ed). Cecil. Textbook of Medicine.* 18th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988;2252.
- Borenstein DG. The spine, low back pain. *En: Klippel JH, Dieppe PA (ed). Rheumatology.* 2nd ed. London: Mosby, 1998;4.3.
- Boyd RJ. Evaluation of back pain. *En: Goroll AH, May LA, Mulley AG (ed). Primary Care Medicine. Office Evaluation and Management of the Adult Patient.* 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1995;742.
- Engstrom JW, Bradford DS. Back and neck pain. *En: Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, Kasper DL, Martin JB, Wilson JD (ed). Harrison's Principles of Internal Medicine.* 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998;73.
- Naylor A. Lumbar disc disorders. *En: Dickson RA (ed). Spinal Surgery. Science and Practice.* London: Butterworths, 1990;122.
- Taylor TKF. Lumbar disc prolapse in adolescents. *En: Dickson RA (ed). Spinal Surgery. Science and Practice.* London: Butterworths, 1990;178.
- Turker SL. The back. *En: Turker SL (ed). Orthopaedics. Principles & Application.* 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1984;1483.

243 ■ Osteoartritis

Salvador Estrada Zepeda

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis es la más común de las enfermedades articulares que afectan las articulaciones sinoviales, y la causa más importante de incapacidad locomotora. En general es monoarticular, y con menor frecuencia poliarticular; progresa en forma lenta y se desconoce su patogenia. Aunque es frecuente en personas de edad avanzada, es muy probable que inicie desde la juventud sin demostrarse hasta que el paciente tiene alrededor de 50 años de edad.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y FACTORES DE RIESGO

En México, a finales del decenio de 1980, 1.2% de las consultas en el primer nivel de atención correspondieron a osteoartritis y enfermedades afines; el grupo de edad que demandó mayor número de consultas fue el de 45 a 64 años. En el segundo y tercer niveles de atención, las enfermedades del sistema osteomuscular (sin tomar en cuenta los traumatismos) ocuparon el tercer lugar en la demanda de atención externa a personas mayores de 45 años. En Estados Unidos, 63 a 85% de la población mayor de 65 años presenta signos radiológicos de osteoartritis, y entre 35 y 50% tiene síntomas como dolor, rigidez y limitación del movimiento. En 9 a 12% de los pacientes el deterioro es tan importante que no pueden realizar sus actividades cotidianas, y 50% están totalmente incapacitados. Las compañías de seguros calculan que en un solo año la osteoartritis fue motivo de 68 millones de días-hombre perdidos en sitios de trabajo. La prevalencia aproximada es de 2% en menores de 45 años, 30% en sujetos de 45 a 64 años y hasta 85% en mayores de 65 años. Por lo menos 5% de los trabajadores se ven forzados a abandonar su empleo por enfermedad articular.

La osteoartritis afecta por igual a varones y mujeres, pero en los primeros es típico el desarrollo de síntomas antes de los 45 años, en tanto que las segundas por lo general los presentan después de los 55 años. En mujeres es más común la osteoartritis de manos y rodillas, y en varones la de cadera, rodillas y columna vertebral. Las mujeres desarrollan nódulos de Heberden 10 veces más que los varones.

En México, 1.2% de las consultas en el primer nivel de atención correspondieron a osteoartritis y enfermedades afines. En Estados Unidos, 63 a 85% de la población mayor de 65 años tiene signos radiológicos de osteoartritis, y 35 a 50% presenta síntomas como dolor, rigidez y limitación del movimiento.

La osteoartritis afecta por igual a varones y mujeres, pero en los primeros los síntomas se desarrollan por lo general antes de los 45 años, y en las segundas después de los 55 años. Las mujeres desarrollan nódulos de Heberden 10 veces más que los varones.

Se considera que una mutación en la colágena tipo II, a nivel del locus 519 puede ser el detonante genético de la osteoartritis

La forma más común de osteoartritis es la primaria generalizada, que se relaciona con el haplotipo HLA-A1-B8 y con patrones isomorfos de antitripsina alfa-1. Otras formas de osteoartritis relacionadas con herencia son condrocalcinosis familiar y depósito de cristales de hidroxapatita, ambas con transmisión de tipo autosómico dominante, así como síndrome de Stickler, condrodistrofia y displasias epifisarias. Se considera que una mutación en el locus 519 (donde se registra un cambio en la codificación genética para la arginina y la cisteína) produce colágena tipo II defectuosa, que puede explicar la tendencia familiar de la enfermedad por un componente genético.

FISIOPATOLOGIA

Desde el punto de vista ultraestructural, el cartílago articular se divide en varias regiones (fig. 243-1). En la zona superficial hay condrocitos aplanados; la colágena tipo II constituye el mayor peso seco y se vincula en forma estrecha con proteoglicanos de bajo peso molecular (decorina y biglicanos). La concentración celular y de colágena disminuye conforme aumentan la profundidad de la superficie articular y los agregados de proteoglicanos unidos a ácido hialurónico. Por sus características fisicoquímicas, estos agregados mantienen la matriz cartilaginosa altamente hidratada (con más de 75 % de agua en su peso). Otras zonas del cartílago articular contienen distintos tipos de colágena, como VI, IX y XI, así como glucoproteínas (ancorina y fibronectina). En las zonas hipertróficas se identifican condrocitos calcificados y colágena tipo X, además de proteinasas, inhibidores de proteinasas, citocinas y factores de crecimiento; todos al parecer desempeñan una función importante en la etiopatogenia de la osteoartritis.

La degeneración o pérdida progresiva de la estructura y función normales del cartílago articular es parte integral del síndrome clínico de la osteoartritis. Hay pérdida progresiva de cartílago articular con intentos de reparación del cartílago, remodelación y esclerosis ósea subcondral; en muchas ocasiones hay formación de quistes óseos subcondrales y osteófitos marginales.

Los cambios histopatológicos más tempranos de la osteoartritis son fractura o fibrilación de la zona superficial del cartílago articular que se extiende hacia la zona de transición; disminución de proteoglicanos en las zonas superficial y de transición; traspaso de la zona acuosa del hueso subcondral por vasos sanguíneos, y remodelación del hueso subcondral.

Aún se desconocen muchos de los mecanismos que ocasionan pérdida progresiva de cartílago en la osteoartritis primaria, pero el proceso puede dividirse en tres etapas superpuestas: a) disrupción o alteración de la matriz cartilaginosa; b) reacción condrocítica al daño tisular, y c) declinación de la reacción condrocítica sintética y pérdida tisular progresiva (cuadro 243-1).

Es parte integral del síndrome la degeneración o pérdida progresiva de la estructura y función normales del cartílago con intentos de reparación, remodelación y esclerosis ósea subcondral

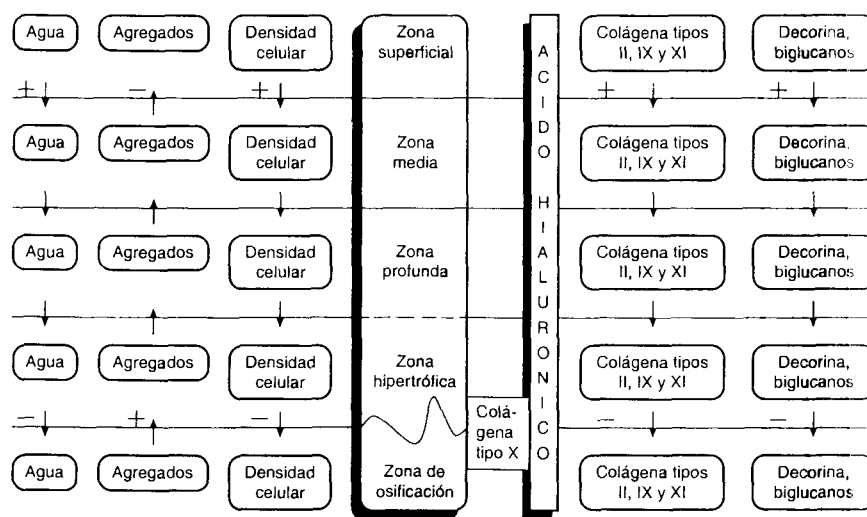


Fig. 243-1. Esquema de la ultraestructura del cartílago.

Cuadro 243-1. Mecanismos que ocasionan pérdida progresiva del cartílago en la osteoartritis primaria

<i>Etapas</i>	<i>Descripción</i>
1. Disrupción o alteración de la matriz cartilaginosa	Disrupción o alteración del esqueleto macromolecular de la matriz, vinculada con aumento de la concentración de agua, que puede deberse a daños mecánicos, degradación de la matriz macromolecular o alteración del metabolismo de los condrocitos. Al principio la concentración de colágena tipo II permanece sin cambios, pero la red de colágena puede dañarse y disminuir tanto la concentración de agregados como el grado de agregación de proteoglucanos
2. Reacción de los condrocitos a la disrupción o alteración de la matriz	Cuando los condrocitos identifican disrupción o alteración de su matriz, aumentan la síntesis y degradación mediante proliferación. Su reacción puede restaurar el tejido, mantenerlo en estado de alteración o aumentar el volumen del cartílago, lo cual puede incrementar el nivel de actividad durante años
3. Declinación de la reacción de los condrocitos	La falla en la reacción de los condrocitos para restaurar o mantener el tejido conduce a pérdida de cartílago articular acompañada o precedida de declinación de la reacción condrocítica. Esta declinación puede generar daño mecánico tisular, de los condrocitos y de la autorregulación de la reacción condrocítica a citocinas anabólicas

En términos generales, se pierde el equilibrio de rotura-reparación, con predominio de la rotura, lo cual produce remodelación exagerada; el hueso subcondral resultante es frágil y propenso a microfaturas. Los factores de crecimiento que intervienen en el proceso inducen proliferación de condrocitos y síntesis de proteoglucanos y colágena. Las citocinas que median el proceso catabólico son interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (FNT), que estimulan a los condrocitos para liberar prostaglandina E₂, colagenasa y otras proteasas que ocasionan rotura de las moléculas de proteoglucanos, lo que produce moléculas sin capacidad de unirse al ácido hialurónico para formar agregados normales con colágena. La disrupción de la colágena permite que los proteoglucanos se expandan por absorción de mayor cantidad de agua, por lo que dañan la estructura y función del cartílago. Además, la membrana sinovial sintetiza y libera IL-1. El desequilibrio entre la reparación de la rotura a favor de esta última se debe quizá a déficit de inhibidores de proteasas y colagenasas (fig. 243-2).

La osteoartritis se clasifica en primaria o idiopática y secundaria (cuadro 243-2). Las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia son cadera, rodillas, columna vertebral y pequeñas articulaciones de manos y pies. La enfermedad es de progreso lento. La principal manifestación clínica es dolor leve a moderado, que se refiere como sordo, pero que puede ser grave y lancinante, al inicio intermitente, luego constante e incapacitante. Es característico que se relacione con actividad, mejore con el reposo y se exacerbe con el movimiento y sobre todo al cargar peso.

Dependiendo de la articulación afectada, la limitación de movimiento puede preceder al dolor. Con frecuencia se presenta rigidez matutina que al principio se supera con rapidez, pero gradualmente empeora y pronto se manifiesta en periodos prolongados hasta llegar a incapacitar al paciente. Puede haber crepitación que a veces es indolora, pero casi siempre se acompaña de dolor sordo. La crepitación se puede corroborar con movimientos activos o con manipulación de la articulación en forma pasiva, y en ocasiones es audible a distancia; produce deformidad simétrica y altera el contorno articular en forma más o menos grave. Puede generar alteración funcional que amenaza la independencia del paciente y su actividad diaria.

Conforme avanza la enfermedad pueden ocurrir contracturas articulares; también puede haber derrame articular y aumento de volumen articular por osteófitos. Se forman prominencias sólidas mediales y dorsolaterales en las articulaciones interfalángicas distales, llamadas nódulos de Heberden, y es común encontrar desviación lateral y flexión de las falanges distales. En las articulaciones interfalángicas proximales ocurren cambios similares que se conocen como nódulos de Bouchard, los cuales son más fre-

Las articulaciones más frecuentemente alteradas son cadera, rodillas, columna vertebral y pequeñas articulaciones de manos y pies, con dolor que se exacerba con la actividad y el movimiento, y mejora con el reposo

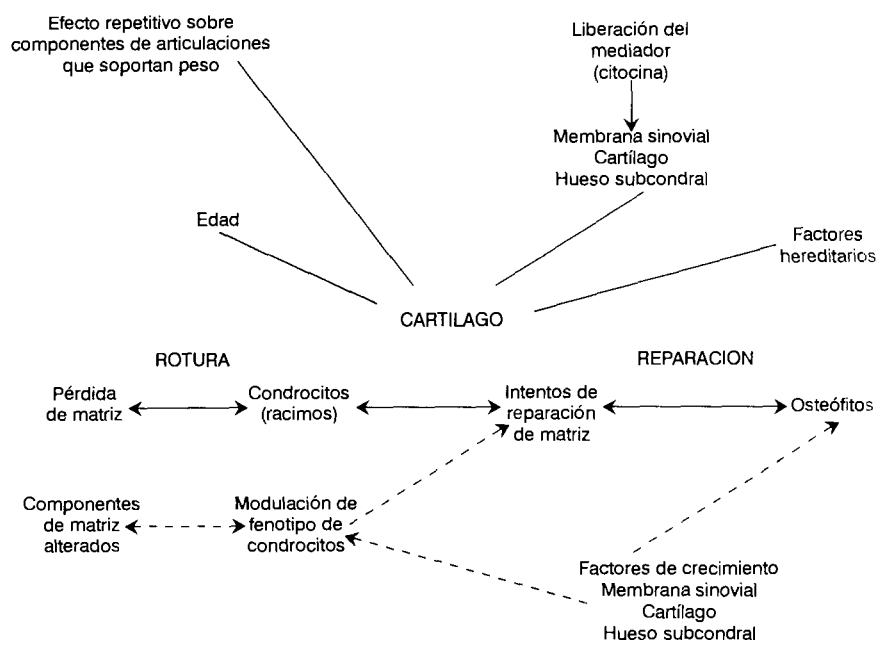


Fig. 243-2. Mecanismos de regeneración cartilaginosa en la osteoartritis.

cuentas en el sexo femenino (relación mujer:varón de 10:1), pueden cursar sin dolor y por lo general aparecen después que los de Heberden. La afección de la primera articulación carpometacarpiana provoca dolor en la base del primer hueso metacarpiano y

Cuadro 243-2. Clasificación de la osteoartritis

Idiopática (localizada)	Secundaria
Manos: nódulos de Heberden y Bouchard, osteoartritis erosiva	Traumatismo
Pie: <i>hallux valgus</i> , <i>hallux rigidus</i>	Agudo, crónico
Rodilla: patelofemoral, compartimiento medial o lateral	Congénita
Cadera: excéntrica, concéntrica, difusa	Enfermedades localizadas
Columna: enfermedad apofisiaria, articulaciones intervertebrales, espondilosis	Enfermedad de Periles
Otros sitios: osteoartrosis generalizada	Factores mecánicos
	Displasia ósea
	Displasia epifisaria múltiple
	Displasia espondilofisaria
	Metabólicas
	Ocronosis
	Hemocromatosis
	Gota
	Endocrinas
	Acromegalia
	Obesidad
	Diabetes mellitus
	Enfermedad articular y de otros huesos
	Osteocronosis
	Infección
	Artropatía de Charcot
	Artritis reumatoidea
	Enfermedades de origen oscuro
	Kashin-Beck
	Mseleeni

apariciencia "cuadrada" de la mano; también es común que se afecte la articulación trapecioescafoidea. Los nódulos de Heberden aquejan a 66% de los pacientes y los de Bouchard a 43 %. La articulación trapeziometacarpiana se altera en 36% de los casos y la primera metatarsofalángica en 11 por ciento.

Se han identificado algunos factores que contribuyen a las manifestaciones clínicas, pero que no influyen en la evolución estructural de la enfermedad, como sigue:

Los factores que contribuyen a las manifestaciones clínicas de la osteoartritis son edad, obesidad, debilidad muscular, afección poliarticular y medicamentos

1. **Edad.** En general, se pueden subrayar los siguientes puntos:
 - La osteoartritis es poco común en personas menores de 45 años (y la forma poliarticular es rara).
 - La prevalencia de osteoartritis aumenta hasta los 65 años, edad en que al menos 50% de la población presenta indicios radiográficos de la enfermedad en un grupo articular como mínimo.
 - La prevalencia de osteoartritis sintomática también aumenta con la edad, pero los datos para fundamentar esta relación son menos claros.
 - Los incrementos de la prevalencia (sintomática y asintomática) posteriores a los 65 años de edad son poco claros.
 - Los cambios que se observan en el cartílago envejecido y en el afectado por osteoartritis se señalan en el cuadro 243-3.
2. **Obesidad.** Se relaciona con mayor probabilidad de sufrir progresión de la enfermedad. La pérdida de peso no retarda la progresión, aunque puede reducir los síntomas.
3. **Debilidad muscular.** Favorece el daño articular, ya que ocasiona mayor transmisión de peso o cargas hacia la articulación osteoartítica afectada.
4. **Afección poliarticular.** Se vincula con riesgo tres veces mayor de pérdida progresiva del cartílago en la rodilla; si además coexisten nódulos de Heberden aumenta seis veces el riesgo de deterioro articular ($p < 0.05$). La presencia de cristales de hidroxapatita y pirofosfato de calcio en el líquido sinovial y la calcificación del cartílago de la rodilla se relacionan con incremento del riesgo de enfermedad progresiva.
5. **Medicamentos.** Hay controversia al respecto. En algunos estudios se informa que los antiinflamatorios no esteroideos afectan la reparación y degradación del cartílago. Se ha sugerido que el uso intraarticular de esteroides mejora la osteoartritis al prevenir la activación de la síntesis de metaloproteasas, pero en dosis altas puede impedir la reparación.

Se ha sugerido que el uso intraarticular de esteroides mejora la enfermedad al prevenir la activación de la síntesis de metaloproteasas, pero en dosis altas puede impedir la reparación

Se han señalado otros factores de riesgo, como estrechamiento del espacio articular, presencia de neuropatías periféricas, traumatismos repetidos e inestabilidad articular. Respecto del ejercicio, las articulaciones normales parecen tolerar movimientos de bajo

Cuadro 243-3. Diferencias entre cambios del cartílago articular por envejecimiento y cambios por degeneración osteoartítica

	Envejecimiento	Osteoartritis
Estructura	Estable, localizada, fibrilación superficial	Fibrilación superficial progresiva, fibrilación y fragmentación que se extiende hacia el hueso subcondral, pérdida de tejido, formación de tejido fibrocartilaginoso de reparación
Células	Disminución de la densidad de condrocitos con desarrollo esquelético, alteración de la actividad sintética (agregados más pequeños), disminución de la reacción a factores de crecimiento, actividad sintética disminuida	Aumento inicial de la actividad sintética y proliferativa, pérdida de condrocitos, actividad sintética finalmente disminuida, aumento de la actividad de enzimas degradantes, células parecidas a fibroblastos en las regiones de tejido de reparación fibrocartilaginoso
Matriz	Disminución de la concentración de agua, pérdida de grandes agregados de proteoglucanos, aumento de la concentración de decorina, acumulación de moléculas degradadas, aumento del diámetro y variabilidad de las fibras de colágena, disminución de la fuerza de tensión y rigidez de los lagos superficiales	Aumento inicial del contenido de agua y a veces de la concentración de proteoglucanos; disrupción de la organización macromolecular de colágena; degradación progresiva y pérdida de proteoglucanos, ácido hialurónico y colágena; aumento de la concentración de fibronectina y de la permeabilidad; pérdida de fuerza de tensión, y rigidez de compresión

impacto, prolongados y vigorosos, sin consecuencias adversas que aceleren el desarrollo de la osteoartritis. Los individuos con articulaciones anatómicas anormales, los que han sufrido lesiones en alguna estructura de apoyo (como ligamento, tendón o menisco) o quienes participan en ejercicios como levantamiento de pesas, someten sus articulaciones a cargas de peso mayores a las que soportan quienes realizan actividades normales, lo que acelera el desarrollo de osteoartritis.

Tal vez no haya correlación entre las manifestaciones clínicas y las radiográficas. En ocasiones, el paciente se presenta con importante sintomatología sin demostración radiográfica de lesión, lo que ocurre con frecuencia en la articulación de la rodilla. La respuesta terapéutica tampoco suele correlacionarse con mejoría radiográfica. En un estudio de 353 pacientes, 41 % tuvo mejoría clínica evidente y sólo 8% mejoría radiológica. En la articulación de la cadera es común la mejoría clínica con tratamiento adecuado, pero es frecuente el deterioro radiográfico.

Algunos pacientes experimentan recuperación sintomática por disminución de la movilidad y protección del espacio articular por grandes osteófitos. La osteoartritis de la mano puede permanecer estable o progresar con el tiempo. En más de 50% de los pacientes con osteoartritis de la articulación interfalángica distal la enfermedad progresa en plazo de 10 años.

Aunque la osteoartritis por sí misma no es causa de mortalidad, en mujeres condiciona mayor mortalidad por otras causas (riesgo relativo: 1.45, $p = 0.02$), lo que no se ha comprobado en varones.

DIAGNOSTICO

Los criterios del American College of Rheumatology para establecer el diagnóstico de osteoartritis se muestran en el cuadro 243-4.

La extensión del estudio diagnóstico para el paciente con probable osteoartritis depende de varios factores, como número de articulaciones afectadas, claridad de los datos clínicos, edad del paciente y sospecha de fracturas o infecciones articulares.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Los exámenes de laboratorio en general no son útiles para el diagnóstico de osteoartritis; el examen de líquido sinovial sólo es útil cuando hay necesidad de hacer diagnóstico diferencial

Las alteraciones radiográficas más frecuentes y tempranas son el estrechamiento del espacio articular y la esclerosis subcondral

Los estudios de laboratorio por lo general no son útiles, excepto para apoyar el diagnóstico de otras enfermedades que causen osteoartritis. El examen del líquido sinovial de la articulación afectada puede servir sólo para el diagnóstico diferencial (fig. 243-3).

Las alteraciones radiográficas más frecuentes y tempranas son el estrechamiento del espacio articular y la esclerosis subcondral. En fases más avanzadas puede haber además osteófitos, quistes subcondrales y cuerpos óseos intraarticulares. Es probable que los osteófitos sean un signo de reparación. Las imágenes radiográficas son tan características que no se requieren estudios complejos o externos, salvo en: a) sospecha de osteoartritis secundaria; b) osteoartritis generalizada; c) diagnóstico diferencial con

Cuadro 243-4. Criterios diagnósticos del American College of Rheumatology

	<i>Clasificación tradicional</i>	<i>Clasificación arborizada</i>
Cadera	Dolor en la cadera y al menos dos de los siguientes criterios: a. Velocidad de eritrosedimentación < 20 mm/h b. Hallazgo radiográfico de osteófitos femorales o acetabulares c. Hallazgo radiográfico de estrechamiento del espacio articular	Dolor en la cadera y evidencia radiográfica de osteófitos femorales o acetabulares, o Dolor en la cadera, evidencia radiográfica de estrechamiento del espacio articular y velocidad de eritrosedimentación <20 mm/h
Rodilla	Dolor en la rodilla, evidencia radiológica de osteófitos y al menos uno de los siguientes criterios: a. Edad > 50 años b. Rigidez matutina > 30 min de duración c. Crepitación a la movilización	Dolor en la rodilla y evidencia radiológica de osteófitos, o Dolor en la rodilla, edad > 40 años, rigidez matutina > 30 min de duración y crepitación a la movilización

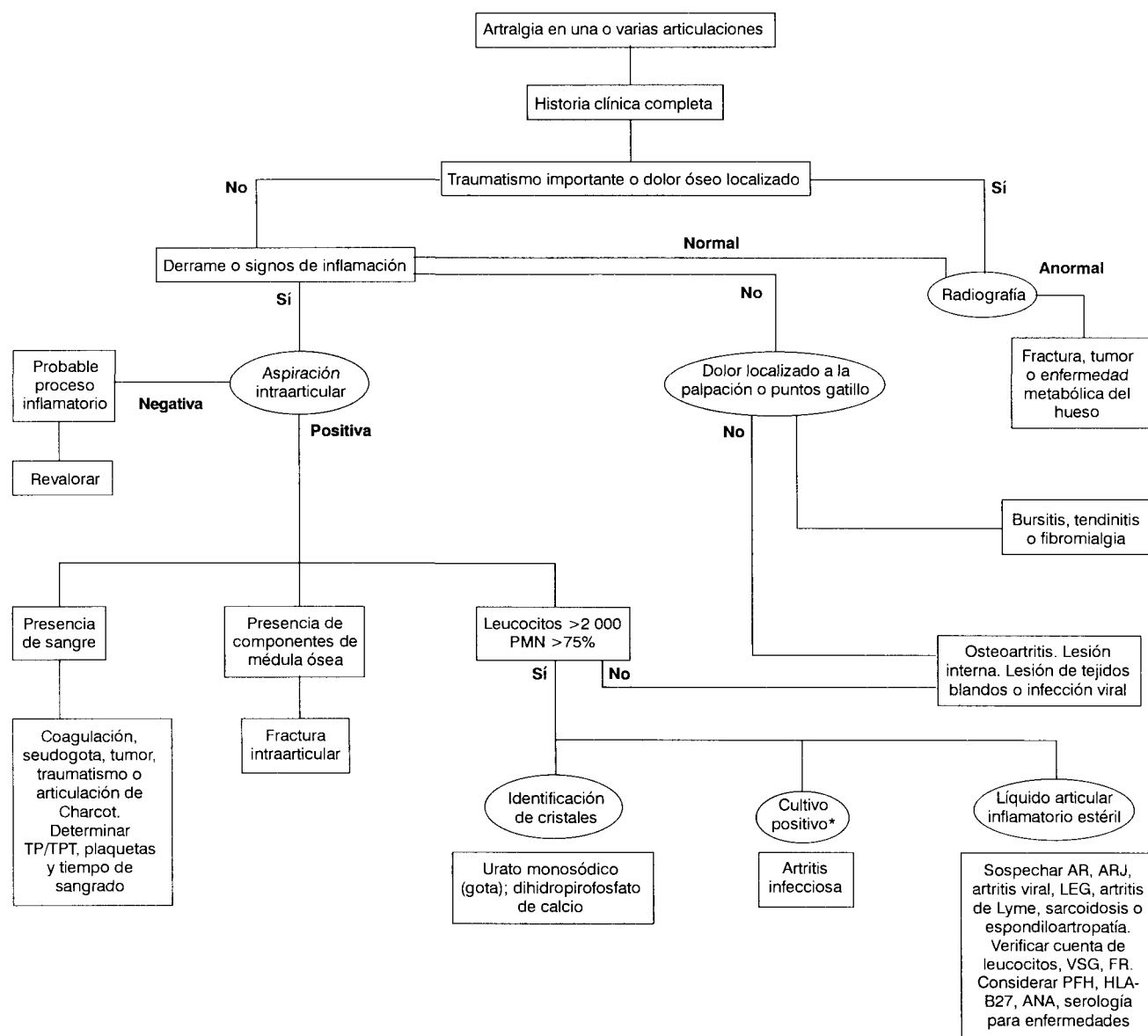


Fig. 243-3. Algoritmo para el diagnóstico de artralgias. (ANA, anticuerpos antinucleares; AR, artritis reumatoidea; ARJ, artritis reumatoidea juvenil; FR, factor reumatoideo; HLA-B27, antígeno leucocitario humano B27; LEG, lupus eritematoso generalizado; PFH, pruebas de funcionamiento hepático; PMN, neutrófilos polimorfonucleares; TP, tiempo de protrombina; TPT, tiempo parcial de tromboplastina; VSG, velocidad de sedimentación globular.)

*Cuando se sospeche infección por *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, hacer cultivo de líquido sinovial, de cuello uterino, ureteral, faríngeo, rectal, o de estos últimos.

osteonecrosis, neuroartropatía de Charcot, sinovitis vellonodular pigmentada y condromatosis sinovial, y d) para determinar la existencia de osteoartritis en columna vertebral.

La artroscopia está indicada para diagnóstico diferencial en caso de sinovitis vellonodular pigmentada o condromatosis sinovial, para valorar la extensión de la enfermedad y para planear la intervención quirúrgica. Asimismo, cuando la articulación afectada es la rodilla y ésta manifiesta: a) hinchazón y dolor con radiografías normales y líquido no inflamatorio; b) datos clínicos y radiológicos de osteoartritis pero con dolor fuera de proporción y falta de respuesta al tratamiento médico convencional; c) trastor-

no crónico estable con profundo empeoramiento de síntomas; d) osteoartritis con predominio de síntomas mecánicos, y e) osteoartritis con líquido sinovial de características anormales.

En la actualidad se investigan marcadores del cartílago articular que ayuden a identificar la enfermedad en etapas prerradiológicas, a entender el proceso osteoartítico y a definir con claridad la función de los condrocitos y sus productos. La identificación de marcadores (sulfato de queratán) en líquido articular, sangre y orina permitirá determinar la predisposición a osteoartritis; además, posibilitará la detección de actividad metabólica en el cartílago articular durante la etapa prerradiológica (fragmentos de proteoglucanos y sulfato de queratán) o daño establecido en pacientes con evidencia radiográfica del trastorno (fragmentos de proteoglucanos o cociente de condroitín-6-sulfato/condroitín-4-sulfato, etcétera).

TRATAMIENTO

Antes de considerar las opciones de tratamiento es necesario precisar si la causa de los síntomas es osteoartritis. Esta enfermedad puede coexistir con padecimientos de tejidos blandos, que tendrán mejoría importante con el tratamiento específico.

Se deben atender de manera especial aquellos factores que ocasionen excesiva carga articular, ya que la mecánica postural inadecuada pueden causar osteoartritis o agravarla. Hay que indicar al paciente los principios de protección articular e indicarle que evite actividades con carga excesiva, como levantar objetos pesados (sobre todo por arriba del nivel de la cintura) y sentarse durante mucho tiempo, entre otros. Las personas con sobrepeso deberán iniciar dieta de reducción, así como otras medidas coadyuvantes. Todos los enfermos mejoran con la recomendación de mantenerse en reposo y realizar ejercicios moderados, cualquiera que sea la gravedad de la osteoartritis.

Los pacientes deberán comprender que la osteoartritis es una enfermedad crónica y progresiva, y que durante su evolución puede requerir diversos medicamentos e incluso intervención quirúrgica. Por los efectos adversos potenciales de esos fármacos, es importante retardar su uso, y cuando sea posible reducir al mínimo las dosis. Además, el tratamiento farmacológico es más eficaz cuando se indica en forma concomitante y de manera razonable con medidas no farmacológicas, sobre todo en pacientes con enfermedad leve o moderada.

La mayoría de los pacientes con osteoartritis se benefician con programas de ejercicio apropiados; en quienes llevan vida sedentaria se recomienda inicio gradual. El objetivo inmediato del ejercicio consiste en aumentar el tono muscular para incrementar la estabilidad de la articulación y controlar los síntomas. Para lograr este propósito suele recomendarse deporte de bajo impacto sin sostener peso; la natación es casi idónea, así como la calistenia que se realiza en alberca. También son excelentes los ejercicios aeróbicos de bajo impacto y otros diseñados para problemas articulares. Puede requerirse asesoría de un preparador físico o fisioterapeuta que conozca las necesidades de ejercicio de pacientes con osteoartritis. Las claves para un programa satisfactorio son paciencia y persistencia. En general, los individuos deben programar ejercicios cuatro a cinco veces por semana.

El reposo también es importante. Ninguna actividad que cause dolor de más de dos horas de duración debe repetirse. Además de mantener en reposo las articulaciones afectadas entre sesiones de ejercicio, es importante descansar cuando aparezca dolor articular durante el mismo. Se puede mantener en reposo la articulación afectada (p. ej., codo o rodilla) con bandas de neopreno o elásticas, o vendarla con cinta adhesiva para mantener la estabilidad articular. Si el dolor en rodilla o cadera es importante, se pueden mantener en reposo las articulaciones mediante el uso de bastón en la mano contralateral. Cuando los síntomas en cuello, hombro o región dorsolumbar son intensos, suele servir el uso de collarín, cabestrillo o corsé, respectivamente. El uso de plantilla en cuña con ángulo de cinco a diez grados alivia en muchos pacientes los síntomas de osteoartritis leve o moderada de rodilla.

Algunos enfermos sienten alivio al aplicar calor local (o calor y frío alternados) en las articulaciones afectadas; otros utilizan diatermia (o terapia térmica profunda), con resultados variables (los estudios clínicos no han establecido la eficacia de la diatermia

Hay que evitar los factores que ocasionen carga articular excesiva

La mayoría de los pacientes se benefician con programas de ejercicio apropiados

El reposo es importante. No debe repetirse ninguna actividad que cause dolor

de onda corta, el ultrasonido ni las microondas); algunos más consideran útiles las aplicaciones frías. Estudios comparativos de diatermia más ejercicio contra ejercicio solo, revelan que ambos propician reducción de la intensidad del dolor (con $p < 0.05$ en el grupo de ejercicio) equivalente a 20 y 12% de aumento en la velocidad de marcha, y a 9% de incremento en el movimiento activo de la rodilla, pero sin registrar diferencias significativas.

La rehabilitación muscular se correlaciona con mejoría funcional y psicológica. Los pacientes que participan en programas de fortalecimiento del cuádriceps muestran mejoría más significativa en la puntuación de incapacidad que los grupos control sin ejercicio (30% contra 20%, $p < 0.01$), y también en la medición de fuerza muscular ($p < 0.01$). Los programas de marcha y natación aumentan la capacidad aeróbica 20% y mejoran la ansiedad y la depresión en 5 y 12%, respectivamente. El tratamiento con láser también ha mostrado eficacia para disminuir el dolor. La acupuntura, la estimulación nerviosa transcutánea y el uso de campos electromagnéticos de pulso no han mostrado ventaja alguna en sujetos con osteoartritis.

Muchos pacientes informan buenos resultados con aplicación de crema de capsaicina (0.025, 0.075 o 0.25%) varias veces al día en las articulaciones afectadas, ya sea como monoterapia o en combinación con medicamentos por vía oral. La capsaicina es muy eficaz en manos y rodillas; puede producir sensación de quemadura cutánea al aplicarla, pero esta reacción adversa tiende a desaparecer con el uso continuo, e incluso hay presentaciones para piel sensible.

Para muchos pacientes el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no ofrece beneficio sintomático mayor que el uso de analgésicos simples. Cuando al inicio se utiliza acetaminofén, la dosis debe ser alta (4 g/día); si no hay control de los síntomas articulares en un periodo razonable, conviene usar antiinflamatorios no esteroideos.

El American College of Rheumatology recomienda tratamiento estandarizado para la osteoartritis de cadera y rodilla (figs. 243-4 y 243-5). Sin embargo, casi 94% de los médicos de primer contacto usan AINE como terapéutica inicial en la osteoartritis no complicada de cadera y sólo 1 % comienza el tratamiento con un analgésico simple tipo acetaminofén. La mejoría del dolor con AINE puede deberse a la acción analgésica del medicamento más que a su efecto antiinflamatorio, aunque algunos estudios sugieren que estos fármacos pueden retrasar la progresión de la ruptura del cartílago articular y

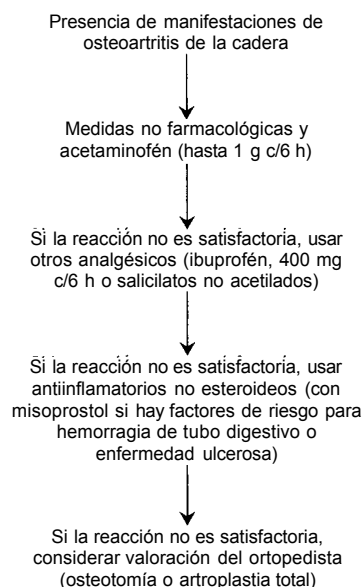


Fig. 243-4. Tratamiento de la osteoartritis de cadera según el American College of Rheumatology.

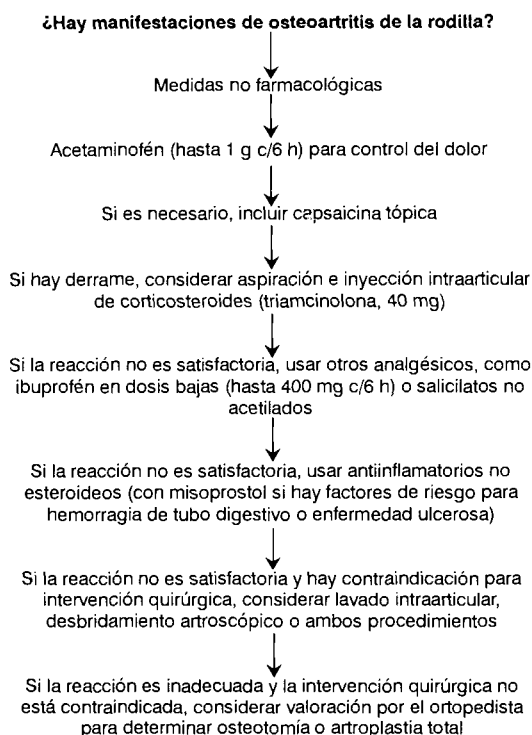


Fig. 243-5. Tratamiento de la osteoartritis de rodilla según el American College of Rheumatology.

Ningún análisis clínico controlado indica que los AINE influyan de manera favorable en la progresión de la ruptura articular

No está indicado el uso de corticosteroides sistémicos en el tratamiento de la osteoartritis

por ello servir como agentes protectores; sin embargo, esta conclusión se basa sólo en estudios *in vitro*.

Ningún análisis clínico controlado en el hombre indica que los AINE influyan de manera favorable en la progresión de la ruptura articular. Incluso varios estudios plantean que algunos AINE (como indometacina) aceleran la destrucción articular. Aunque los AINE son superiores al placebo en el tratamiento sintomático de la osteoartritis, no han demostrado superioridad respecto de los analgésicos simples, y el costo por año de su prescripción es en promedio 10 veces mayor (p. ej., acetaminofén). El riesgo relativo de perforación o hemorragia gastrointestinal por ingestión de AINE es de 1.5; aumenta conforme se incrementa la dosis, y en algunos estudios de casos y controles se informa hasta tres o cuatro veces más elevado.

No está indicado el uso de corticosteroides sistémicos en el tratamiento de la osteoartritis. Si sólo hay una articulación afectada, se puede utilizar un esteroide intraarticular; sin embargo, estos medicamentos pueden causar degeneración del cartílago, por lo que deben evitarse en tanto sea posible. Nunca se han de usar más de dos o tres veces por año.

En pacientes con osteoartritis demasiado incapacitante deberá considerarse la intervención quirúrgica; se puede utilizar reemplazo articular de cadera y rodilla. Sin embargo, las articulaciones artificiales tienen vida funcional limitada (10 a 15 años), por lo que los pacientes jóvenes pueden requerir varios reemplazos. Otros tratamientos invasivos son la artroscopia con desbridamiento del cartílago y lavado del espacio articular. En ocasiones, sobre todo en pacientes jóvenes, la osteotomía de extremidades inferiores es útil para reorientar la tensión de las articulaciones. La artrodesis es eficaz para evitar el dolor, pero al eliminar el movimiento de la articulación puede generar deterioro funcional.

La osteoartritis de cadera o columna vertebral puede alterar la actividad sexual por dolor (40%), rigidez (75%) y pérdida de la libido (22%). En estos casos el tratamiento quirúrgico produce mejoría considerable o completa de la función sexual hasta en 34 % de los pacientes.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Buckwalter JA, Manián HJ. Articular cartilage. Part 1: Tissue design and chondrocyte-matrix interactions. Part II: Degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration and transplantation. *J Bone Joint Surg* 1997;79A:600-32.
- Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1988;109:18.
- Hammerman D. The biology of osteoarthritis. *N Engl J Med* 1989;320:1322.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part 1: Osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1995;38:1535-40.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II: Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1995;38:1541-46.
- Mankin HJ. Osteoarthritis and polychondritis. En: Kelly WN, Harris DE, Ruddy S, Sledge CB (ed). *Textbook of Rheumatology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989; 1469.
- Moskowitz RW. Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:523.
- Moskowitz RW. Primary osteoarthritis: epidemiology, clinical aspects, and general management. *Am J Med* 1987;83(supl 5):5.
- Puett DW, Griffin MR. Published trials of non-medical and non-invasive therapies for hip and knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 1994;121:133.
- Segura BS, Fuentes FG, Palumbo PA, Tamayo JA. Utilidad diagnóstica de la exploración de las manos en el paciente reumático. *Med Int Méx* 1998; 14(2):60-71.
- Swedberg JA, Seimbauer JR. Osteoarthritis. *Am Fam Phy* 1992;45:557.
- Vázquez F, Ortiz O. La investigación latinoamericana sobre osteoartritis. *Gac Méd Méx* 1993;131:451-57.

244 ■ Gota

Salvador Estrada Zepeda

INTRODUCCIÓN

El término genérico *gota* se refiere a un grupo heterogéneo de manifestaciones de la alteración metabólica del ácido úrico, las cuales son exclusivas del ser humano e incluyen: *a)* aumento de la concentración sérica de uratos (hiperuricemia); *b)* crisis recurrentes de artritis aguda; *c)* depósitos de agregados de urato monosódico (tofós) en las articulaciones, sobre todo de las extremidades, y a su alrededor; *d)* enfermedad renal que afecta glomérulos, túbulos, tejidos intersticiales y vasos sanguíneos, y *e)* urolitiasis por ácido úrico.

La gota suele presentarse como hiperuricemia asintomática seguida de episodios agudos de artritis llamados "crisis de gota". Al principio estos ataques se autolimitan y pueden transcurrir meses o años entre uno y otro, pero las crisis subsecuentes pueden ser más fuertes, de mayor duración y poliarticulares. La historia natural de la gota comprende cuatro etapas: *a)* hiperuricemia asintomática; *b)* artritis gotosa aguda; *c)* gota intercrítica, y *d)* gota tofácea crónica.

La historia natural de la gota comprende cuatro etapas, que consisten en hiperuricemia asintomática, artritis gotosa aguda, gota intercrítica y gota tofácea

ETIOLOGÍA

La hiperuricemia es un estado bioquímico con niveles anormalmente altos de ácido úrico. Aunque todas las personas con gota pueden tener ácido úrico elevado, la mayor parte de los hiperuricémicos no tienen gota, y es posible que nunca presenten un ataque agudo de este trastorno. Los criterios para definir el límite superior normal de ácido úrico son imprecisos; al parecer, el más útil es el nivel en que el ácido úrico se sobresatura en el plasma, lo que sucede con cifras mayores de 7 mg/100 ml (en gran parte de los laboratorios comerciales equivale a 7.5 a 8.0 mg/100 mlilitros).

El depósito de cristales no causa gota de manera invariable. Cuando la concentración extracelular es mayor de 7 mg/100 ml, la temperatura baja, la disminución del pH del líquido extracelular, y la fijación menor de cristales de urato en proteínas plasmáticas pueden favorecer la precipitación de cristales de urato y su depósito en los tejidos

La prevalencia de gota aumenta con la edad y con el incremento de la concentración de ácido úrico. En algunos países puede relacionarse con aumento de obesidad en la población

En 70 a 95% de los pacientes con gota, el aumento de la excreción plasmática de urato se debe a menor excreción renal de urato, más que a sobreproducción metabólica

La concentración de ácido úrico varía con la edad y el sexo del paciente. En mujeres hay mayor fracción de excreción y menor resorción tubular postsecretoria de ácido úrico, lo que explica las diferencias encontradas en varones. Algunos estudios de población sugieren que la concentración plasmática en niños prepúberes es de 4 mg/100 ml y durante la pubertad aumenta 1 mg/100 ml en varones, pero no en mujeres; en varones de 15 a 17 años se incrementa de 5.5 a 6.5 mg/100 ml. El valor normal en adultos es de 3 a 7 mg/100 ml en varones y de 2 a 6 mg/100 ml en mujeres. El aumento de peso corporal se correlaciona con elevación del ácido úrico sérico.

El depósito de cristales no causa gota en forma invariable. Cuando la concentración extracelular es mayor de 7 mg/100 ml, ciertos factores pueden favorecer la precipitación de cristales de urato y su depósito en tejidos; esto es: a) temperatura baja, como la que se presenta en articulaciones periféricas o en el lóbulo de la oreja; b) disminución del pH del líquido extracelular, y c) fijación menor de cristales de urato a proteínas plasmáticas. Los factores adicionales que ayudan a inducir gota en presencia de cristales incluyen traumatismos y aumento rápido en la concentración extracelular de urato, ya sea por movilización de los tejidos (después de iniciar tratamiento con alopurinol) o por salida rápida de agua de los tejidos (p. ej., cuando los pies edematosos se colocan en posición horizontal).

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se desconocen tanto la prevalencia como la incidencia de gota en México. La prevalencia aumenta con la edad y con la mayor concentración de ácido úrico; por ejemplo, la prevalencia de gota en varones en Estados Unidos entre los 35 y los 44 años de edad es de 15:1 000 y la incidencia de 0.20 a 0.35:1 000; cuando los valores séricos de ácido úrico son de 7.0 a 8.9 mg/100 ml, la incidencia es de sólo 0.5%, pero llega hasta 4.9% con cifras mayores de 9 mg/100 ml, y la incidencia acumulada es de 22% después de cinco años.

En los últimos años, en Inglaterra se observó un aumento de prevalencia de 3 a 10:1 000; se considera que este incremento se relaciona con aumento de obesidad en la población.

FISIOPATOLOGIA

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas, y las más importantes son hipoxantina, guanina, adenina y xantina, que se convierten a ácido úrico por acción de la xantina oxidasa. La hiperuricemia, que puede deberse a disminución en la excreción renal de ácido úrico o aumento de su síntesis, es un factor determinante en el depósito de uratos. El incremento de la síntesis puede deberse a mayor ingesta dietética de purinas, pero también a catabolismo de las bases purínicas de ácidos nucleicos y coenzimas, o bien a síntesis *de novo* de ácido úrico a partir de intermediarios que no se incorporen a bases purínicas distintas de hipoxantina y xantina.

La hiperuricemia y la gota pueden dividirse en primarias, secundarias e idiopáticas (cuadro 244-1); cuando se relacionan con errores congénitos del metabolismo o disminución de la excreción renal de urato, sin otra enfermedad renal vinculada, se les clasifica como primarias, y cuando surgen por complicación de un padecimiento adquirido o por uso de fármacos, como secundarias.

En 70 a 95% de los pacientes con gota, el aumento de la excreción plasmática de urato se debe a menor excreción renal de este elemento, más que a sobreproducción metabólica. En condiciones normales, alrededor de 80% del urato filtrado se resorbe en el túbulo proximal de la nefrona y una parte se secreta otra vez hacia la luz, y en los túbulos distales ocurre resorción postsecretoria. En personas sanas, la secreción tubular da lugar a la mayor parte del urato excretado. En enfermos con disminución de la masa renal hay aumento compensatorio de la capacidad secretoria de uratos de las nefronas restantes. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la capacidad para secretar y excretar uratos se mantiene hasta que la velocidad de filtración glomerular se reduce a menos de 15 ml/min, por lo que la hiperuricemia no es característica de ese trastorno en

Cuadro 244-1. Clasificación de la hiperuricemia y la gota

Tipo	Alteración metabólica	Herencia
1. Primaria		
a. Vinculada con defecto enzimático específico		
Deficiencia parcial de HGPRT	Sobreproducción de ácido úrico, aumento de la biosíntesis de purina	Ligada a X
Aumento de actividad de la fosforribosil pirofosfato sintetasa	Sobreproducción de PRPP y AU	Ligada a X
b. Defectos moleculares no definidos		
Sobreproducción (10% gota primaria)	No establecido	Poligenia
Hipoexcreción (90% gota primaria)	No establecido	Poligenia
2. Secundaria		
a. Relacionada con aumento de <i>de novo</i> de purinas		
Deficiencia casi completa de HGPRT	Sobreproducción de AU	Ligada a X
Deficiencia o ausencia de glucosa-6-fosfatasa	Síndrome de Lesch-Nyhan Sobreproducción y baja excreción de AU Enfermedad por almacenamiento de glucosa tipo I (von Gierke)	Autosómica recesiva
b. Relacionada con metabolismo aumentado de ácidos nucleicos		
Enfermedad linfoproliferativa y mieloproliferativa	Sobreproducción de AU	
c. Vinculada con disminución de la excreción de ácido úrico	Disminución de la filtración de AU, inhibición de la secreción tubular de AU o aumento de la secreción de la resorción tubular de AU	
Medicamentos, cetoacidosis, intoxicación por plomo		
3. Idiopática		Desconocida

AU, ácido úrico; HGPRT, hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa; PRPP, fosforribosil pirofosfato.

etapas tempranas. Algunos fármacos, como la pirazinamida, suprimen la secreción de uratos.

Cualquier tipo de recambio acelerado de células ocasiona aumento secundario de la biosíntesis de purinas, como sucede en cánceres linfoproliferativos, anemias hemolíticas, policitemia y leucemias, o bien en padecimientos no malignos en que hay mal control de la proliferación celular (psoriasis) o rotura acelerada del trifosfato de adenosina (ATP), como en la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, la isquemia tisular o la deficiencia de fosforilasa muscular.

En la mayoría de los sujetos con este tipo de gota primaria se reduce el cociente de depuración de urato/inulina, por lo que requieren valores de ácido úrico sérico de 2 o 3 mg/100 ml mayores que los controles para alcanzar una velocidad de excreción de uratos equivalente. Alrededor de 70 a 95% de los pacientes con gota primaria pueden tener anomalías en la curva de velocidad de eliminación de sustrato, que desde el punto de vista teórico se puede deber a: a) filtración de ácido úrico; b) mayor resorción, o c) menor secreción.

Los pacientes con sobreproducción de ácido úrico representan 10% o menos del total de casos; en estos sujetos aumenta la velocidad de biosíntesis de purinas *de novo*, en la que al parecer son importantes dos defectos específicos:

- Deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa. Esta alteración, que se presenta en 5 a 10% de los adultos con gota, está ligada al cromosoma X y aparece hasta en 75% de pacientes jóvenes entre los 15 y los 30 años de edad con artritis y nefrolitiasis.
- Aumento de la disponibilidad o hiperactividad del fosforribosil pirofosfato, también ligado al cromosoma X. Los pacientes presentan gota en el segundo o tercer decenio de vida, con alta incidencia de litiasis por ácido úrico.

En 90% de los pacientes con gota puede observarse defecto de excreción. La disminución de la filtración glomerular de ácido úrico conduce a reducción de la cantidad excretada y a su incremento sérico. Los diuréticos ocasionan depleción del volumen sanguíneo circulante, lo que aumenta la resorción tubular de ácido úrico y disminuye la filtración. El ácido acetilsalicílico en dosis menores de 2 g/día, el ácido nicotínico, el

La artritis aguda puede ocurrir por liberación de cristales de urato monosódico del tejido sinovial hacia el interior del espacio articular, o bien porque los cristales se precipitan *de novo* en el tejido articular

La gota puede presentarse como hiperuricemia asintomática, artritis gotosa aguda, gota intercrítica, gota tófica o nefropatía gotosa

Hasta en 95% de los casos, la artritis gotosa aguda se presenta con afección monoarticular.

etambutol y el etanol causan hiperuricemia secundaria mediante un mecanismo desconocido. Los compuestos que compiten con el transporte de urato en los túbulos renales inhiben en forma eficaz la secreción tubular del mismo y pueden causar hiperuricemia; entre ellos se encuentran los ácidos orgánicos débiles, como lactato, hidroxibutirato beta y acetoacetato, que aumentan en grados variables por ingestión de etanol, ayuno y cetoacidosis diabética.

La artritis aguda puede ocurrir por liberación de cristales de urato monosódico del tejido sinovial hacia el interior del espacio articular, o bien porque los cristales se precipitan *de novo* en el líquido articular. No se sabe qué ocasiona la precipitación inicial de estos cristales, pero una vez liberados los fagocitan polimorfonucleares y mononucleares, los cuales producen factores quimiotácticos que atraen mayor número de células inflamatorias. Los cristales de urato monosódico producen efecto tóxico en los polimorfonucleares, con lisis de los fagolisosomas y liberación de enzimas y cristales. La adherencia electrostática de inmunoglobulinas de superficie y la activación del complemento favorecen la fagocitosis de cristales y la opsonización y ampliación del fenómeno inflamatorio (fig. 244-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta enfermedad puede presentarse como hiperuricemia asintomática, artritis gotosa aguda, gota intercrítica, gota tófica y nefropatía gotosa.

Hiperuricemia asintomática

Se caracteriza por valores séricos altos de ácido úrico y ausencia de síntomas clínicos de artritis, tofos o cálculos de ácido úrico. Puede haber hiperuricemia durante toda la vida del paciente sin manifestación clínica. Esta fase termina cuando ocurre la primera crisis de artritis gotosa o urolitiasis, lo que sucede después de 20 a 30 años de hiperuricemia sostenida.

Artritis gotosa aguda

Los primeros ataques son monoarticulares en 80 a 95% de los casos. Por orden de frecuencia se afectan la articulación del primer metatarsiano (odaga), el tarso, el tobi-

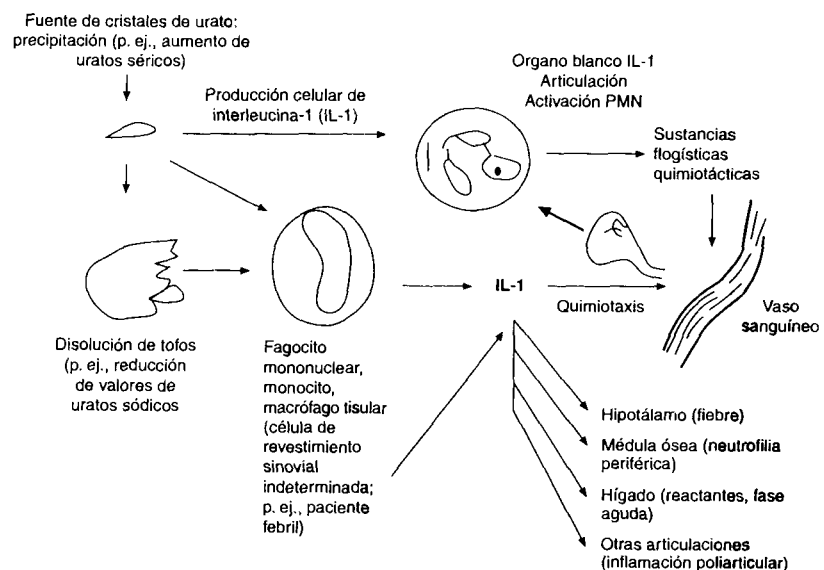


Fig. 244-1. Participación de la interleucina-1 en la artritis gotosa aguda (PMN, polimorfonucleares).

Uo, las rodillas, las muñecas, los dedos de las manos y los codos. Alrededor de 3 a 14% de los pacientes presentan crisis poliarticular, que por lo general inicia durante la noche; pocas horas después la articulación afectada se torna roja, caliente, inflamada y sumamente dolorosa, y con frecuencia la piel se observa tensa y brillante. Estos síntomas tienden a persistir durante tres a 10 días; luego remiten de manera espontánea y la función articular se restituye por completo. La afección poliarticular suele ser asimétrica y estar confinada a extremidades inferiores.

Puede haber fiebre y leucocitosis periférica moderada. Los signos de inflamación suelen semejar artritis séptica o celulitis. Estos episodios se presentan en forma intermitente, y los periodos asintomáticos pueden durar meses o años; si no se proporciona tratamiento es posible que sean más frecuentes e involucren cada vez más articulaciones hasta evolucionar a poliartritis crónica. En esta etapa pueden ocurrir episodios de agudización, favorecidos por traumatismos, intervención quirúrgica, infecciones, ingestión de alcohol, reducción rápida de peso, medicamentos, exceso dietético y radioterapia. De los pacientes con gota, 40% tienen uno o más ataques de litiasis renal previos al primer episodio de artritis, algunas veces hasta 10 años antes.

Los criterios diagnósticos propuestos para la gota primaria aguda son: *a)* más de un ataque de artritis aguda; *b)* inflamación máxima desarrollada en el primer día; *c)* ataque monoartrítico; *d)* enrojecimiento sobre la articulación; *e)* dolor o hinchazón en la primera articulación metatarsofalángica; *f)* ataque unilateral de la primera articulación metatarsofalángica; *g)* presencia de tofos o sospecha de la misma; *h)* hiperuricemia; *i)* hinchazón asimétrica dentro de la articulación u observada con rayos X; *j)* quistes subcorticales sin erosión observados con rayos X, y *k)* cultivo negativo del líquido articular durante el ataque.

Para establecer el diagnóstico deben cumplirse cuando menos seis de esos criterios, observarse cristales de urato monosódico o tofos, o ambos casos.

Gota intercrítica

Consiste en los intervalos entre los episodios de artritis aguda. Algunos pacientes no presentan un segundo ataque, por lo que este periodo dura el resto de la vida; en otros sujetos puede presentarse después de cinco a 10 años del último ataque, y en la mayoría ocurre en lapso de seis meses a dos años luego del primer episodio. La enfermedad rara vez tiene curso febril y fulminante.

Gota tofácea

El lapso de aparición de tofos y síntomas crónicos después de un periodo inicial varía de tres a 42 años, con promedio de 11.6 años. La formación de tofos depende de la magnitud y duración de la hiperuricemia y se correlaciona además con la gravedad del daño renal. Es común la localización de tofos en el hélix, y con menor frecuencia en el antihélix de la oreja; también son frecuentes en superficies extensoras de los antebrazos, sobre todo en la bolsa olecraneana, el tendón de Aquiles y la parte anterior de la tibia. La erosión del cartílago y del hueso subcondral ocasionada por depósito de cristales de urato monosódico (tofos) y por reacción inflamatoria crónica produce artritis deformante. La piel llega a ulcerarse y drena material cremoso de color blanquecino con aspecto de yeso; cuando los tofos aparecen en el carpo pueden originar compresión del nervio mediano (síndrome del túnel del carpo) y "dedos en gatillo" al infiltrar los tendones correspondientes. Los depósitos articulares por lo general son firmes y móviles; pueden generar inflamación y aumento de volumen asimétrico e irregular de los dedos, así como relacionarse con rigidez articular progresiva. La destrucción extensa de las articulaciones, aunada a grandes tofos, puede provocar apariencia grotesca de las manos. Los tofos en sitios extraarticulares son raros. Las lesiones destructivas en las articulaciones producen imágenes radiológicas características.

La prevalencia y localización de los tofos difiere en varones y en mujeres; se encuentran con mayor frecuencia en las segundas y se localizan de manera predominante en los dedos de las manos. En varones son más comunes en los pies.

La afección poliarticular suele ser asimétrica y estar confinada a extremidades inferiores

Los criterios diagnósticos para gota primaria consisten en más de un ataque de artritis aguda; inflamación máxima desarrollada en el primer día; ataque monoartrítico; enrojecimiento sobre la articulación; dolor o hinchazón en la primera articulación metatarsofalángica; ataque unilateral de la primera articulación metatarsofalángica; presencia de tofos o sospecha de la misma; hiperuricemia; hinchazón asimétrica dentro de la articulación u observada con rayos X; quistes subcorticales sin erosión observados con rayos X, y cultivo negativo del líquido articular durante el ataque

Los tofos pueden presentarse, en promedio, 11.6 años después del inicio de la enfermedad, y su aparición depende de la magnitud y duración de la hiperuricemia

Nefropatía gotosa

Se presenta como nefropatía aguda o nefrolitiasis por ácido úrico. En la primera aparece insuficiencia renal secundaria a obstrucción de los túbulos colectores y uréteres por depósito de ácido úrico; por lo general afecta a pacientes con síndrome de lisis tumoral que se caracteriza por hiperuricemia, acidosis láctica, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, como en leucemias y linfomas.

La nefrolitiasis por ácido úrico se presenta sobre todo en varones de edad media debido a acidez urinaria persistente; hiperuricosuria o disminución del volumen urinario

La nefrolitiasis por ácido úrico ocurre sobre todo en varones de edad media; en Estados Unidos abarca 5 a 8% de los pacientes con cálculos renales. Sus mecanismos fisiopatológicos son: a) acidez urinaria persistente; b) hiperuricosuria, y c) disminución del volumen urinario. Los cálculos son radiolúcidos, aunque pueden ser radiopacos si se combinan con calcio. Alrededor de 10 a 20% de los enfermos con gota primaria pueden desarrollar cálculos de ácido úrico, y hasta 40% de estos cálculos pueden anteceder al primer episodio de artritis. La nefrolitiasis se presenta en 40% de los pacientes con gota secundaria.

Trastornos relacionados

Los trastornos metabólicos del ácido úrico se relacionan con obesidad, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e hipertensión no tratada

Los trastornos metabólicos del ácido úrico se relacionan con diversos padecimientos; p. ej., la obesidad es más común en individuos con gota que en la población general, y los enfermos con gota primaria por lo común tienen 10 a 30 % de sobrepeso. En 2 a 50 % de los diabéticos se encuentra hiperuricemia, y en 0.1 a 9% hay artritis gotosa. En 75 a 84% de los pacientes gotosos se informa hipertrigliceridemia. En 22 a 38% de los hipertensos no tratados se presenta hiperuricemia, y la frecuencia de gota es de 2 a 12%. La hiperuricemia también se señala como factor de riesgo coronario, y en personas sensibles se vincula con consumo de alcohol, lo que puede precipitar un ataque agudo. Tanto las enfermedades agudas como el embarazo se han relacionado con hiperuricemia y gota.

DIAGNOSTICO

El solo hallazgo de hiperuricemia no es diagnóstico de gota aguda, ya que puede tratarse de hiperuricemia asintomática coexistente con artritis de otra causa o presentarse una crisis aguda de gota con niveles normales de ácido úrico

Un elemento importante para establecer el diagnóstico es el antecedente familiar de gota o nefrolitiasis, y la historia personal de urolitiasis. El solo hallazgo de hiperuricemia no es diagnóstico de gota aguda, ya que puede tratarse de hiperuricemia asintomática coexistente con artritis de otra causa o presentarse una crisis aguda de gota con niveles normales de ácido úrico.

Al hacer el diagnóstico de gota es importante considerar los siguientes elementos:

1. La gota puede semejarse a otros trastornos reumáticos; por lo tanto, debe considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier artritis monoarticular y poliarticular.
2. La hiperuricemia no siempre se detecta en el ataque agudo, por lo que no debe considerarse equivalente a gota, aunque puede servir como indicador útil para el diagnóstico.
3. La presencia de cristales de urato monosódico establece el diagnóstico definitivo, por lo que deben buscarse con microscopía de luz polarizada en el examen de aspirado de líquido sinovial o de un nódulo.
4. Cuando hay alto índice de sospecha de gota, se justifica reexaminar el aspirado de líquido sinovial.

La presentación atípica de gota suele retardar el diagnóstico. La sensibilidad del análisis de líquido sinovial durante un ataque agudo es de 84%, y la ausencia de cristales de urato monosódico no excluye el diagnóstico; la falla para detectarlos en el examen inicial con microscopía de luz polarizada se atribuye, entre otras cosas, a error en el sitio de aspiración (por inflamación difusa), localización dentro de la articulación, disolución de cristales y examen insuficiente o inexperto.

Los hallazgos radiográficos más frecuentes son lesiones destructivas en las articulaciones con erosiones óseas en forma de sacabocado, por lo general mayores de 5 mm

Los hallazgos radiológicos más frecuentes son lesiones destructivas en las articulaciones con erosiones óseas en forma de sacabocado

de diámetro, que con frecuencia se observan en áreas subcondrales y en la base de las cabezas de las falanges.

TRATAMIENTO

En todos los casos debe vigilarse la dieta; hay que evitar el consumo de alcohol y comidas con alto contenido de purinas (sardinas, anchoas, hígado, sesos, riñón, grandes cantidades de carnes rojas, pan dulce y bacalao). En casos de ataque agudo de gota, las medidas generales son mantener en reposo la articulación y aplicar frío local; si hay derrame a tensión, es necesario puncionar para aspirar la articulación afectada.

Aún hay controversia en cuanto a la terapéutica farmacológica inmediata de elección en esta etapa. En la actualidad se utiliza con menor frecuencia la colchicina como fármaco de primera elección, y es más común el uso de antiinflamatorios no esteroideos, o bien de corticosteroides intraarticulares en casos de gota monoarticular.

La colchicina puede administrarse por vía oral o intravenosa; inhibe la fagocitosis de los cristales de urato por neutrófilos, bloquea la liberación de factores quimiotácticos, disminuye la movilidad y adherencia de leucocitos polimorfonucleares, e inhibe la fosforilación de tirosina y la generación de leucotrieno B₄. Por vía oral debe iniciarse con dosis pequeñas y frecuentes para minimizar los efectos gastrointestinales; se recomienda 1 mg inicial y después 0.5 a 1 mg c/2 h hasta lograr alivio de la sintomatología o de efectos secundarios como diarrea, náuseas y vómito. Se considera adecuada una dosis total de 6 a 8 mg. Cuando se emplea después de iniciado el ataque agudo, la inflamación articular disminuye de manera gradual en 75 a 80% de los pacientes durante las primeras 48 horas. No debe usarse en sujetos con enfermedades gastrointestinales activas, en el posoperatorio con riesgo de vómito o en pacientes con trastorno importante de la función hepática o renal. Por vía intravenosa se utilizan 1 a 2 mg en 10 ml de solución salina, y se repite la dosis una a dos veces con intervalos de cuatro a seis horas, de preferencia sin exceder 4 mg. Puede aparecer leucopenia, sobre todo en pacientes con enfermedad hepática o renal, o en quienes reciben colchicina como tratamiento de sostén. En grandes dosis pueden presentarse dolor abdominal, raras veces íleo paralítico y síndrome de malabsorción intestinal, y también fotosensibilidad, pérdida del cabello, neuropatía y miopatía. El riesgo de efectos tóxicos sistémicos es mayor con la terapéutica intravenosa que con la oral.

Los antiinflamatorios no esteroideos más utilizados son indometacina y fenilbutazona. Se recomienda iniciar la administración de indometacina con dosis de 50 a 75 mg y continuar con 50 mg cada seis horas hasta completar 200 mg el primer día; el segundo día se administran 50 mg c/8 h, y del tercero en adelante 25 mg c/8 horas. Otro esquema terapéutico consiste en cuatro dosis de 50 mg c/6 h, luego cuatro dosis de 50 mg c/8 h y después 25 mg c/6 h hasta el día posterior a la involución de los síntomas.

Los efectos indeseables más importantes ocurren en el tubo digestivo y consisten en dolor, náuseas, vómito y hemorragia gastrointestinal; otros efectos son cefalea, confusión y trastornos de la personalidad. La fenilbutazona y su análogo oxifenilbutazona pueden considerarse de elección, ya que producen mejoría en 75 a 90% de los pacientes. La dosis óptima es de 600 mg/día (200 mg c/8 h) durante tres a cinco días. Las reacciones secundarias también son gastrointestinales, aunque se informa que además ocurre mielosupresión y hepatotoxicidad. Hay otros antiinflamatorios no esteroideos que también son eficaces, como naproxén, ibuprofén, sulindac y piroxicam, y en algunos casos tienen menos efectos secundarios, por lo que en la actualidad su uso es importante.

Conforme aumenta el uso de aspirado articular diagnóstico, que en ocasiones por sí solo disminuye el dolor, se vuelve más frecuente el empleo de inyecciones intraarticulares de corticosteroides. La dosis adecuada de estos fármacos depende del tamaño de la articulación y del volumen del derrame; la de acetato de metilprednisolona es de 5 a 10 mg para una articulación pequeña y de 20 a 60 mg para una grande, como la rodilla. Cuando no hay mejoría con colchicina o antiinflamatorios no esteroideos se pueden utilizar corticosteroides en forma sistémica. Puede emplearse prednisona, 40 a 60 mg/día, con reducción progresiva en cinco a siete días.

Durante el periodo intercrítico se pueden prevenir ataques agudos con fármacos que mantengan la concentración plasmática de ácido úrico en límites normales, usar

En todos los casos debe vigilarse la dieta; hay que evitar el consumo de alcohol y comidas con alto contenido de purinas. En casos de crisis agudas de gota se debe mantener en reposo la articulación y aplicar frío local; si hay derrame a tensión, es necesario puncionar para aspirar la articulación afectada

La colchicina inhibe la fagocitosis de los cristales de urato por los neutrófilos, bloquea la liberación de factores quimiotácticos, disminuye la movilidad y adherencia de los polimorfonucleares

Los antiinflamatorios no esteroideos más utilizados son indometacina y fenilbutazona; esta última y su análogo oxifenilbutazona pueden considerarse de elección

Durante el periodo intercrítico es posible prevenir ataques agudos con fármacos que mantengan la concentración plasmática de ácido úrico en límites normales

colchicina en dosis bajas (0.5 a 2 mg/día) o emplear indometacina (25 mg dos veces al día). Aún no se establece la duración necesaria de la profilaxis, pero se considera que debe continuarse el tratamiento al menos un año después de que se normalice la concentración sérica de urato.

Es importante identificar los factores corregibles entre aquellos que contribuyen a la hiperuricemia; de lo contrario podría requerirse de por vida el uso de medicamentos para disminuir la concentración de ácido úrico.

La gota puede prevenirse si se reduce el valor de ácido úrico sérico a menos de 6.0 mg/100 ml, y para propiciar la resorción de tofos se necesita disminuirlo a menos de 5 mg/100 ml.

Debe considerarse el uso de medicamentos que disminuyan las concentraciones de ácido úrico en estas situaciones: *a)* si la causa de la hiperuricemia no puede corregirse; *b)* si al corregir la causa de la hiperuricemia el nivel de urato sérico no disminuye de 7.0 mg/100 ml; *c)* si el paciente ha sufrido dos o tres ataques de gota o tiene tofos, y *d)* si el paciente está convencido de la necesidad de tomar medicamentos en forma regular y permanente.

Se debe tratar incluso a los pacientes asintomáticos cuando el nivel de ácido úrico exceda de 12 mg/100 ml, ya que la lesión articular o renal es casi inevitable. Las alternativas son agentes uricosúricos y alopurinol. Los uricosúricos que se emplean con mayor frecuencia son probenecid y sulfinpirazona; ambos disminuyen la resorción tubular proximal de ácido úrico e inhiben la secreción tubular proximal. Se indican en sujetos menores de 60 años de edad con gota no tofácea y en hiperuricemia sin antecedente de litiasis renal con excreción de ácido úrico en orina de 24 horas menor de 700 mg; no se recomiendan en pacientes con filtración glomerular menor de 50%, antecedentes de nefrolitiasis o sobreproducción de ácido úrico.

La dosis de probenecid es de 500 mg/día, con aumento de 500 mg cada semana o cada dos semanas hasta que el nivel de ácido úrico sérico disminuya 1 a 2 mg/100 ml con respecto del límite superior normal. La dosis máxima es de 4 g/día. Para evitar la formación de cálculos urinarios se debe mantener la orina diluida mediante mayor ingestión de líquidos (2 a 3 L al día); también se recomienda alcalinizar la orina con 1 g de bicarbonato de sodio tres a cuatro veces por día. Los efectos secundarios del probenecid son litiasis renal, síndrome nefrótico y anafilaxis. La sulfinpirazona es tres a seis veces más potente que el probenecid; la dosis inicial es de 50 a 100 mg dos veces al día, con incrementos graduales a 200 y hasta 400 mg dos veces al día. Los efectos indeseables son similares a los del probenecid, pero con mayor incidencia de hipoplasia medular.

El alopurinol es el tratamiento preferido para la hiperuricemia sintomática, ya que su dosis única al día facilita su empleo. Sus principales indicaciones son: *a)* pacientes con gota e insuficiencia renal; *b)* excreción urinaria de ácido úrico mayor de 1 000 mg/día; *c)* antecedente de cálculos renales; *d)* evidencia de sobreproducción de ácido úrico; *e)* tratamiento previo con quimioterapia; *f)* escaso cumplimiento del tratamiento por el paciente; *g)* escasa efectividad de los medicamentos uricosúricos, y *h)* evidencia radiográfica de daño articular.

El riesgo de precipitar un ataque agudo de gota con alopurinol disminuye si se inicia con dosis bajas (50 a 100 mg/día) y se incrementa en periodos de tres a cuatro semanas. Las dosis de alopurinol deben reducirse en proporción con la velocidad de filtración glomerular; las recomendadas son 100 mg/día con depuraciones de creatinina aproximadas de 30 ml/min, 200 mg/día con depuraciones de 60 ml/min y 300 mg en pacientes con función renal normal. Si no hay reacción, se puede triplicar la dosis en pacientes con función renal normal. Se debe emplear con especial cuidado en sujetos que toman diuréticos tiacídicos y agentes citotóxicos. Los efectos secundarios son gastrointestinales, leucopenia por supresión de médula ósea, exantema, pérdida del cabello, hepatitis, neuropatía, vasculitis y necrólisis tóxica epidérmica.

La hiperuricemia asintomática es indicación poco frecuente de tratamiento, a menos que el ácido úrico sérico sea mayor de 12 mg/100 ml. En sujetos con nefrolitiasis por ácido úrico, la terapéutica consiste en corregir la causa subyacente, incluso la deshidratación, y disminuir el consumo de alimentos ricos en purinas. Además es necesario controlar la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial, si las hay.

El tratamiento quirúrgico está indicado si los tofos son grandes y voluminosos, si hay drenaje externo, si comprimen paquetes vasculonerviosos, si se localizan en zonas

Los uricosúricos que se emplean con mayor frecuencia son probenecid y sulfinpirazona; ambos disminuyen la resorción tubular proximal de ácido úrico e inhiben la secreción tubular proximal

La dosis de probenecid es de 500 mg/día, aumentando 500 mg cada semana o cada dos semanas hasta que el nivel de ácido úrico disminuya 1 a 2 mg

El alopurinol es el tratamiento preferido para la hiperuricemia sintomática, ya que su dosis única al día facilita su empleo

La hiperuricemia asintomática es una indicación poco frecuente para tratamiento, a menos que el ácido úrico sérico sea mayor de 12 mg/100 ml

que soporten peso o demasiada presión, o si se ubican en la mano (para preservar la función normal). Lo deseable es efectuar tratamiento quirúrgico sólo después de controlar los ataques agudos de gota y normalizar los niveles de ácido úrico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Edwards NL. Drugs to lower uric acid levéis. *Postgrad Med* 1991;89:111.
 Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996; 344:445-451.
 Grahame R, Scott JT. Clinical survey of 354 patients with gout. *Ann Rheum Dis* 1977;20:895.
 Kelley WN, Fox IH, Palíela TD. Gout and related disorders of purine metabolism. *En: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of Rheumatology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989;1395.
 Riese RJ, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis: pathogenesis and treatment. *J Urol* 1992;148:765.
 Segura GB, Fuentes FG, Palumbo PA, Tamayo JA. Utilidad diagnóstica de la exploración de las manos en el paciente reumático. *Med Int Méx* 1998; 14(2):60-71.
 Shumacker HR. Pathogenesis of crystal induced arthritis. *Clin Rheumatic Dis* 1977;3:105.
 Uy JP, Nuwayhid N, Saadeh C. Unusual presentations of gout. Tips for accurate diagnosis. *Postgrad Med* 1996; 100:253-268.

245 ■ Artritis infecciosa

Sigfrido Rangel Frausto

INTRODUCCIÓN

La inflamación articular es un fenómeno subsecuente a la diseminación hematógena de infecciones en otros órganos o sistemas; las causas menos comunes son inoculación directa durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos, o contigüidad en casos de osteomielitis, celulitis y abscesos, así como otras infecciones periarticulares. Otros factores de riesgo consisten en el uso de drogas inyectables, enfermedad inflamatoria crónica y presencia de prótesis articulares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Más de 80% de los casos de artritis infecciosa ocurren en la rodilla, tal vez por traumatismo subclínico repetido; le siguen en importancia los de la articulación de la cadera. En general, las afecciones de las articulaciones de hombro y muñeca son más frecuentes en adultos, en tanto que las de codo y tobillo son más comunes en niños. La mayoría de los pacientes experimentan manifestaciones sistémicas, como fiebre (aunque sólo en 30 a 40% de los casos es mayor de 39°C), escalofríos y mal estado general y local, como aumento de volumen y dolor (con frecuencia incapacitante).

Más de 80% de los casos de artritis infecciosa ocurren en la rodilla, tal vez por traumatismo subclínico repetido; le siguen en importancia los de la articulación de la cadera

ETIOLOGÍA

Las características diferenciales de los distintos agentes etiológicos de la artritis se muestran en el cuadro 245-1.

Artritis bacteriana aguda

Las artritis bacterianas pueden clasificarse en gonocócicas y no gonocócicas, según el agente etiopatogénico. La infección más común en sujetos jóvenes previamente sanos

Las artritis bacterianas pueden clasificarse en gonocócicas y no gonocócicas, según el agente etiopatogénico. La infección más común en sujetos jóvenes previamente sanos es por *Neisseria gonorrhoeae*

Cuadro 245-1. Características de las artritis infecciosas según los agentes causales

Agente	Articulación	Factores de riesgo	Otros datos	Tratamiento
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Poliarticular	Homosexualidad masculina, menstruación, embarazo	Exantema, transitorio o que dura varios días	Ceftriaxona (1 g c/24 h, IM o IV) o amoxicilina (500 mg c/8 h, 7 días) + doxiciclina (100 mg c/12 h, 7 días)
<i>Staphylococcus</i> spp	Monoarticular	Artritis reumatoidea, prótesis, infecciones extraarticulares, traumatismo	Poliartricular en pacientes con artritis reumatoidea, prótesis múltiples	Oxacilina (cuatro a seis semanas), retiro de prótesis más seis semanas de antimicrobianos
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Monoarticular	Desnutrición, infección pulmonar	Afección de articulaciones de columna torácica (Pott)	Antifímico (seis a nueve meses)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Monoarticular u oligoarticular	Viajes a área endémica	Eritema crónico <i>migrans</i>	Doxiciclina (100 mg c/12 h, 30 días)
Virus	Poliarticular	Sexo femenino	Líquido estéril, hepatitis B, rubéola, parvovirus, parotiditis	Antiinflamatorios no esteroideos
Hongos	Monoarticular	Actividades de jardinería, sujetos inmunocomprometidos	Inoculación directa; por contigüidad en osteomielitis	Antimicóticos

IM, intramuscular; IV, intravenosa.

Además de la infección por *N. gonorrhoeae* son frecuentes las artritis causadas por *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *S. epidermidis*

es por *Neisseria gonorrhoeae*, que en más de 50% de los casos es poliarticular y afecta las articulaciones de la muñeca y las manos; se acompaña con mucha frecuencia de tenosinovitis y exantema. Es más frecuente en mujeres, sobre todo durante la menstruación, el embarazo y el periodo posparto. La artritis no gonocócica más común se debe a *Staphylococcus aureus*; le siguen en importancia otros cocos grampositivos, como estreptococo hemolítico beta del grupo A y menos a menudo *Streptococcus pneumoniae*. Estos microorganismos causan algún foco de infección y producen artritis por diseminación hematógena o contigüidad. *S. epidermidis* es muy frecuente en pacientes con prótesis articulares. La presencia de artritis polimicrobiana por gramnegativos o anaerobios debe alertar sobre posible traumatismo o uso de drogas inyectables.

Artritis bacteriana crónica

En este grupo se encuentran infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias atípicas, las cuales producen infección monoarticular que por lo general progresa en forma lenta. Otras causas de artritis crónica se deben a *Brucella* spp, *Nocardia asteroides* y hongos como *Sporotrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans* y *Pseudallescheria boydii*.

Artritis viral

Casi todas las infecciones por virus pueden acompañarse de artritis, que es una manifestación frecuente en pacientes con parotiditis (común en varones) y rubéola (mujeres adultas), y menos común en pacientes con varicela o infecciones por adenovirus, virus ECHO e influenza. La artritis ocurre en 20% de los pacientes con infección por virus de la hepatitis B, y por lo común aparece antes de que inicie la ictericia.

El diagnóstico se establece por artrocentesis, que debe practicarse tan pronto como se sospeche artritis. En presencia de celulitis o evidencia clínica de infección de la piel o de tejidos blandos, la artrocentesis deberá practicarse lo más lejana posible

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se establece por artrocentesis, que debe practicarse tan pronto como se sospeche artritis. En presencia de celulitis o evidencia clínica de infección de la piel o

de tejidos blandos, la artrocentesis se efectuará lo más lejana posible. Cuando hay más de una articulación afectada se recomienda efectuar punción en todas ellas. La sensibilidad de la punción guiada por fluoroscopia es de 93 % con especificidad de 92%. Una vez que se ha obtenido el líquido sinovial se efectuará tinción de Gram, cuenta de leucocitos y cultivo. Las cuentas de leucocitos $\geq 50\,000\text{ mm}^3$ con predominio de polimorfonucleares ($> 90\%$), son muy sugerentes de infección, aunque la artritis reumatoidea puede generar las mismas alteraciones. La medición de valores de glucosa y proteínas en líquido sinovial con el fin de diferenciar estas dos entidades ha caído en desuso por su escasa especificidad; en un estudio, la presencia de temperatura $> 37.5^\circ\text{C}$ y la sedimentación globular $> 20\text{ mm/h}$ permitió diferenciar artritis séptica de sinovitis transitoria en 97% de los casos.

Cuando se sospeche artritis gonocócica, además del cultivo de líquido sinovial deben efectuarse cultivos de uretra en varones y de cuello uterino en mujeres, ya que en 50 % de los pacientes se obtienen resultados positivos con el líquido de punción articular. La biopsia de la articulación sinovial es útil cuando se sospecha infección por *Mycobacterium* spp, aunque en personas mayores de 60 años de edad el hallazgo de granulomas se limita a 60% de los casos.

Los estudios radiográficos convencionales son de poca utilidad en la etapa aguda, ya que al inicio sólo se observa aumento de volumen de tejidos blandos; después puede ocurrir pérdida de cartílago articular y erosión ósea. La tomografía lineal o computada es muy útil para diagnosticar artritis de la articulación esternoclavicular o sacroiliaca. La gammagrafía se recomienda cuando se sospeche infección de las articulaciones sacroiliaca y esternoclavicular. El radioisótopo que se utiliza con mayor frecuencia es tecnecio-99m; sin embargo, el uso de leucocitos marcados con indio o tecnecio al parecer tiene mayor sensibilidad y especificidad, aunque es más costoso. La resonancia magnética nuclear es el estudio de elección en pacientes con dolor en la articulación de la cadera de inicio reciente, o en sujetos en quienes se sospechen abscesos u otras infecciones profundas.

Cuando se sospeche artritis gonocócica, además del cultivo sinovial deben efectuarse cultivos de uretra en varones y de cuello uterino en mujeres

TRATAMIENTO

El tratamiento incluye antibióticos y drenaje. Los antibióticos deben utilizarse de acuerdo con el resultado de la tinción de Gram del líquido articular; si no es posible efectuar dicha tinción, deberán combatirse los microorganismos más frecuentes, según la edad y los factores de riesgo. En caso de artritis gonocócica se recomienda administrar cefalosporinas de tercera generación, como ceftriaxona (1 g c/24 h, dos a cuatro días, IV o IM, y después cambiar a vía oral, según la respuesta clínica, por un mínimo de siete días). A menos que se haya descartado la posibilidad de infección coexistente por *Chlamydia*, se recomienda agregar tetraciclina (doxiciclina, 100 mg dos veces al día por siete días), o eritromicina si hay embarazo. En pacientes con artritis no gonocócica se aconseja usar penicilina resistente a penicilinas, como dicloxacilina (excepto que se sospeche *S. aureus* resistente a meticilina, para lo cual se sugiere vancomicina). Como alternativa se han utilizado ciprofloxacina más rifampicina con buen éxito. Si se sospecha infección por gramnegativos se recomienda usar cefalosporinas de primera o tercera generación y aminoglucósidos. En cualquier caso es necesario administrar antibióticos durante cuatro a seis semanas.

El drenaje debe efectuarse a diario hasta que el líquido sinovial se vuelva estéril o su reacumulación sea mínima. Se indica drenaje quirúrgico en los siguientes casos: a) afección de la articulación de la cadera; b) escasa reacción a los antibióticos, y c) líquido sinovial loculado. El drenaje puede hacerse por artroscopia o cirugía abierta; no se recomienda la instilación directa de antibióticos en la cavidad articular.

En caso de dolor se utilizarán analgésicos con escasa actividad antipirética y antiinflamatoria, para interpretar en forma correcta la reacción a antimicrobianos. Sin embargo, en algunos casos es recomendable el uso de antiinflamatorios.

No es aconsejable inmovilizar la articulación, a menos que se haya practicado drenaje quirúrgico. Es muy importante iniciar lo antes posible la movilización activa o pasiva de la articulación para prevenir contracturas y preservar la función articular.

El tratamiento incluye antibióticos y drenaje. Los antibióticos deben utilizarse de acuerdo con el resultado de la tinción de Gram del líquido articular

El drenaje quirúrgico puede efectuarse mediante artroscopia o cirugía abierta, y está indicado en afección de la articulación de la cadera, escasa respuesta a los antibióticos o en caso de líquido sinovial loculado

PRONOSTICO

La artritis gonocócica tiene excelente respuesta al tratamiento y las secuelas son poco frecuentes. El pronóstico en caso de artritis no gonocócicas depende de la enfermedad subyacente.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Del Beccaro MA, Champoux AN, Bockers T, Mendelman PM. Septic arthritis versus transient tenosinovitis of the hip: the value of screening laboratory tests. *Ann Emerg Med* 1992;21:1418-22.
- Epstein JH, Zimmerman B, Ho G. Polyarticular septic arthritis. *J Rheumatol* 1986;12:1105.
- Garrido G, Gómez-Reino J, Fernández-Dapica P, et al. A review of peripheral tuberculous arthritides. *Semin Arthritis Rheum* 1988;18:142-49.
- Goldenberg DL, Reed JI. Bacterial arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:764-71.
- Jackson MA, Nelson JD. Etiology and medical management of acute suppurative bone and joint infections in pediatric patients. *J Pediatr Orthop* 1982;2:313-23.
- Meier J. Mycobacterial and fungal infections of bone and joints. *Curr Opin in Rheumatol* 1994;6:408-14.
- Mikhail IS, Alarcón GS. Non-gonococcal bacterial arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:311-31.
- Naiden S. Viral arthritis. *Curr Opin in Rheumatol* 1994;6:423-28.
- Scopelitos E, Martínez-Ozuna P. Gonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:363-77.
- Schmerling RH, Delbanco TL, Tosteson AN, et al. Synovial fluid tests. What should be ordered? *JAMA* 1990;264:1009.
- Tigges S, Stiles RG, Meli RJ, Robertson JR. Hip aspiration: a cost-effective and accurate method of evaluating the potentially infected hip prosthesis. *Radiology* 1993;189:485-88.

246 ■ Artritis traumática

Sigfrido Kangel Frausto

DEFINICIÓN

El término artritis traumática se refiere a diversos estados clinicopatológicos que ocurren después de uno o varios traumatismos. El cirujano ortopeda tiene más experiencia que el médico internista en el manejo de estos pacientes, ya que el tratamiento y la rehabilitación implican áreas de su competencia.

CLASIFICACIÓN

De acuerdo con el número de episodios traumáticos, la artritis puede clasificarse en dos tipos: artritis traumática de episodio único y traumatismo articular repetitivo

De acuerdo con el número de episodios traumáticos, la artritis puede clasificarse en dos tipos:

1. Artritis traumática de episodio único
 - a. Sinovitis traumática
 - b. Traumatismo con daño del cartílago articular, desgarros graves o ruptura completa de estructuras de sostén
 - c. Osteoartritis postraumática
2. Traumatismo articular repetitivo.

Sinovitis traumática

Después de traumatismo directo o movimiento inapropiado de una articulación puede ocurrir inflamación y dolor. En el examen físico es posible establecer la presencia de

derrame, que debe aspirarse para determinar si hay hemartrosis; ésta es más común cuando el derrame ocurre en las dos primeras horas después del traumatismo que en derrames no hemáticos, los cuales por lo general aparecen 12 a 24 horas después de la lesión. En los primeros hay que descartar fractura, desgarros de ligamentos u otras lesiones internas; el diagnóstico puede hacerse hasta en 75% de los casos mediante examen físico y radiografía simple. El uso de resonancia magnética nuclear y artroscopia, con examen de ligamentos bajo anestesia, ayuda a identificar la causa del sangrado en 99% de los casos.

La causa más frecuente de lesión es el desgarro de los ligamentos cruzados anteriores (67%); le siguen en frecuencia desgarros de los ligamentos cruzados posteriores, desgarros de los ligamentos laterales, desgarros del menisco o cápsula articular, y fracturas condrales. Se puede sospechar fractura cuando se observan granulos de grasa flotando en un líquido articular sanguinolento obtenido mediante artrocentesis no traumática. A veces es posible observar esta grasa en radiografías simples; aparece como una capa radiolúcida en la bolsa suprapatelar, en casos de lesión en la articulación de la rodilla u otras articulaciones. El líquido articular puede ser sanguinolento (por lo que no coagula) o presentar sólo un número menor de eritrocitos; por lo general hay 50 a 2 000 leucocitos y las proteínas están aumentadas, con disminución de la viscosidad pero con buena coagulación de mucina.

El tratamiento incluye compresas frías y después calientes, férulas que permitan el movimiento, ejercicios programados de rehabilitación, aspiración repetida en caso de acumulación rápida de líquido y reposo. El pronóstico es excelente si se evita la inmovilización y si se previenen nuevas lesiones en la articulación.

En orden de frecuencia, las causas de sinovitis traumática consisten en desgarros de los ligamentos cruzados anteriores, desgarros de los ligamentos cruzados posteriores, desgarros de los ligamentos laterales, desgarros del menisco o cápsula articular y fracturas condrales

Desgarros

Se definen como la presencia de esguince o estiramiento del ligamento de soporte de una articulación debido a movimiento forzado mas allá de su límite. Abarcan desde lesión mínima de fibras del ligamento, inflamación, dolor y disfunción, hasta ruptura total del ligamento, inflamación importante y hemorragia, que de no tratarse pueden originar inestabilidad permanente de la rodilla. Estas lesiones son más comunes en talón, parte baja de la espalda y cuello.

Osteoartritis postraumática

El daño permanente es resultado de traumatismos, fracturas y desgarros de ligamentos o de la cápsula articular. El diagnóstico definitivo se establece al comprobar que la articulación estaba sana antes de la lesión, y se tiene el antecedente de aumento de volumen o daño estructural poco después de la lesión.

Traumatismo articular repetitivo

La osteoartritis puede ser una complicación común de traumatismo repetido, como el que ocurre en ciertas profesiones (operadores de martillos neumáticos) o deportes (boxeadores, corredores, jugadores de fútbol). En las radiografías pueden observarse adelgazamiento del espacio articular, quistes subcorticales y osteófitos marginales; sin embargo, al inicio las imágenes radiográficas pueden ser normales.

DIAGNOSTICO

En el examen físico es importante determinar si hay deformidad, además del grado de inflamación, la cual orienta a la presencia de dislocación o luxación. El punto más doloroso en la exploración por lo general es el sitio del traumatismo. Debe palparse con detenimiento la articulación para diferenciar entre inflamación y fractura. Es necesario tener en mente la localización de los ligamentos articulares (p. ej., el ligamento medial

En el diagnóstico de artritis traumática es útil el examen físico para determinar el grado de inflamación y la presencia de deformidad; la punción articular sirve para establecer el diagnóstico y determinar la presencia de complicaciones; las radiografías simples permiten distinguir lesiones, pero no son por completo sensibles; ante la sospecha de lesión grave se deben ordenar artroscopia y resonancia magnética

El tratamiento se dirige a eliminar cualquier factor o causa residual; aliviar el dolor; estabilizar la articulación con ejercicios terapéuticos y proteger la articulación de daño futuro

colateral de la rodilla se inserta 1 cm por debajo de la misma); de lo contrario, podrían omitirse lesiones graves. Resulta innecesario mover demasiado la articulación, y es suficiente con reconocer la falta de movimiento, aunque siempre debe distinguirse si se debe a espasmo muscular secundario al dolor o a alteración anatómica que impide el movimiento.

La punción articular es muy importante, no sólo para efectuar el diagnóstico sino para determinar la presencia de complicaciones. Las radiografías simples son muy útiles para distinguir lesiones; sin embargo, su sensibilidad es menor de 100%, por lo que deben ordenarse artroscopia y resonancia magnética nuclear ante la sospecha de lesión grave (p. ej., cuando se encuentra hemartrosis en la punción articular).

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a eliminar cualquier factor etiológico residual, aliviar el dolor, estabilizar la articulación mediante ejercicios terapéuticos y proteger la articulación contra daño futuro. Esto último puede lograrse sólo si se reduce el trabajo físico o el peso impuesto a la articulación dañada.

La terapéutica definitiva incluye actividad física y ejercicios para reforzar y fortalecer los músculos que dan estabilidad a la articulación, así como transferir el esfuerzo a otras articulaciones con bastones, plantillas, aparatos para disminuir esfuerzos, y otros medios más.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Berk RN. Liquid fat in the knee joint after trauma. *N Engl J Med* 1967;227:1411-2.
- Casteleyn PP, Handeberg F, Opdecom P. Traumatic haemarthrosis of the knee. *J Bone Joint Surg* 1988;70B:404-6.
- Dietz JH, Rusk HA. Rehabilitation. *En: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Storer EH (ed). Principles of Surgery*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1979;2107.
- King JB. Management of the acutely injured joint. *Brit Med J* 1994;309:46-49.
- Pinals RS. Traumatic arthritis and allied conditions. *En: McCarty DJ, Koopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993;1521-37.
- Zarins B, Adams M. Knee injuries in sports. *N Engl J Med* 1988;318:950-60.

Sección XVI

Enfermedades del tejido conjuntivo

Director de área:
C. Raúl Ariza Andracá



247. FENÓMENO DE RAYNAUD <i>Felipe Iniestra Flores</i> <i>C. Raúl Ariza Andracá</i>	252. LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO <i>C. Raúl Ariza Andracá</i> <i>Alejandra Florenzano Carda</i>
248. SÍNDROMES VASCULITICOS <i>Olga L. Vera Lastra</i>	253. DERMATOPOLIMIOSITIS <i>Alejandra Florenzano Carda</i> <i>C. Raúl Ariza Andracá</i>
249. SÍNDROME DE SJÖGREN <i>Moisés Casarrubias Ramírez</i>	254. ESCLEROSIS SISTEMICA <i>Olga L. Vera Lastra</i>
250. ESPONDILOARTROPATIAS SERONEGATIVAS <i>Arturo Cayosso Rivera</i> <i>Alejandra Florenzano Carda</i> <i>C. Raúl Ariza Andracá</i>	255. SÍNDROMES DE SOBREPOSICION <i>Felipe Iniestra Flores</i> <i>C. Raúl Ariza Andracá</i>
251. ARTRITIS REUMATOIDEA <i>C. Raúl Ariza Andracá</i> <i>Alberto C. Frati Munari</i> <i>Alejandra Florenzano García</i>	256. ARTRITIS REACTIVA <i>Alberto C. Frati Munari</i> <i>C. Raúl Ariza Andracá</i>
	257. SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS <i>C. Raúl Ariza Andracá</i> <i>Alberto C. Frati Munari</i>

247 ■ Fenómeno de Raynaud

*Felipe Iniestra Flores
C. Raúl Ariza Andraca*

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de Raynaud se caracteriza por episodios de isquemia digital paroxística; desde el punto de vista clínico se manifiesta por palidez, cianosis y rubor de los dedos de la mano o del pie que por lo general aparecen después de exposición al frío o luego de otros estímulos simpáticos. La respuesta trifásica (palidez, cianosis, rubor) es característica del fenómeno de Raynaud, aunque algunos pacientes sólo desarrollan palidez o cianosis (fenómeno de Raynaud incompleto).

El fenómeno de Raynaud puede relacionarse con diversas enfermedades (fenómeno de Raynaud secundario o asociado) (cuadro 247-1), o bien puede ser la única manifestación clínica; en este caso se le conoce como enfermedad de Raynaud, denominación que suele tener carácter transitorio, ya que el término desaparece cuando surge algún padecimiento. Algunos autores proponen que para diagnosticar enfermedad de Raynaud en un paciente, éste debe cursar con el fenómeno vasoespástico por lo menos durante dos años sin evidencia de alguna enfermedad.

El fenómeno de Raynaud se caracteriza por episodios de isquemia digital paroxística; desde el punto de vista clínico se manifiesta por palidez, cianosis y rubor de los dedos de la mano o del pie

Para diagnosticar enfermedad de Raynaud en un paciente, éste debe cursar con el fenómeno vasoespástico por lo menos durante dos años, sin evidencia de alguna enfermedad

PATOGENIA

Desde su primera descripción, la patogenia del fenómeno de Raynaud se relacionó con el sistema nervioso simpático. Sin embargo, investigaciones recientes señalan que los

Cuadro 247-1. Clasificación y etiología del fenómeno de Raynaud

Primario

Enfermedad de Raynaud

Secundario

a. Enfermedades del tejido conjuntivo - Esclerosis sistémica progresiva - Lupus eritematoso generalizado - Artritis reumatoidea - Dermatopolimiositis - Síndromes de sobreposición b. Enfermedad arterial obstructiva - Aterosclerosis acelerada - Enfermedad de Buerger c. Compresión neuromuscular - Síndrome de salida del tórax - Síndrome del túnel del carpo d. Hiperviscosidad sanguínea - Crioproteinemia - Paraproteinemia - Policitemia e. Traumatismo ocupacional - Acroosteólisis ocupacional - Instrumentos vibratorios (martillos hidráulicos)	f. Fármacos y toxinas - Ergotamina - Metisergida - Bloqueadores beta - Anticonceptivos orales - Bleomicina - Vinblastina - Cisplatino - Metales pesados g. Enfermedades del sistema nervioso central - Siringomielia - Poliomielitis - Tumores h. Misceláneos - Distrofia simpática refleja - Postraumático

Aunque la patogenia del fenómeno de Raynaud sigue siendo un enigma, se ha propuesto que además de la participación del sistema nervioso simpático existen diversas sustancias vasoactivas que alteran la función de los vasos

episodios vasoespásticos pueden desarrollarse sin la participación de los nervios simpáticos eferentes, por lo que se propone la participación de diversas sustancias vasoactivas. La vinculación del fenómeno de Raynaud con variantes de angina de pecho, migraña y otros trastornos vasoespásticos sustenta la hipótesis de que un factor sistémico altera la funcionalidad de la pared de los vasos sanguíneos. Por ello se han planteado los siguientes mecanismos patogénicos:

Teoría vasomotora. Se ha observado disminución de la actividad de serotonina, aumento de la actividad de angiotensina II y disminución de prostaglandinas vasodilatadoras.

Teoría del calcio. Se ha observado aumento del flujo intracelular de calcio, lo que produce hiperactividad vascular y vasoconstricción.

Teorías diversas. Se ha descrito exagerada liberación de endotelinas y disminución de la sustancia P, de hormonas tiroideas y sustancias de acción semejante a la pentoxifilina.

Sin embargo, más de 130 años después de la descripción inicial del fenómeno de Raynaud, su patogenia sigue siendo un enigma.

DIAGNOSTICO

Los criterios fundamentales para el diagnóstico de la enfermedad de Raynaud son: *a)* episodios intermitentes de palidez o cianosis por frío y estrés emocional; *b)* ausencia de enfermedades que expliquen la isquemia digital paroxística; *c)* ausencia de obstrucción clínica de arterias periféricas; *d)* afección bilateral o simétrica, y *e)* presencia del fenómeno de Raynaud por un mínimo de dos años.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Los estudios de laboratorio que sirven para evaluar pacientes con fenómeno de Raynaud incluyen biometría hemática con velocidad de sedimentación globular, lípidos séricos, electroforesis de proteínas séricas, crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticentrómero y anticuerpos anti-SCl-70.

En la actualidad hay diversas pruebas para medir el flujo sanguíneo digital después de un examen con frío, como termografía digital, Doppler para medición de flujo, pletismografía, oximetría, capiloscopía, estudios con isótopos radiactivos (^{125}I y ^{133}Xe), presión sistólica digital y angiografía digital de la mano. Sin embargo, aún no se establecen ni la sensibilidad ni la especificidad de las pruebas señaladas.

En el cuadro 247-2 se anotan los criterios para el diagnóstico diferencial entre fenómeno y enfermedad de Raynaud.

EVOLUCIÓN Y ASOCIACIONES FRECUENTES

Durante los dos primeros años a partir de su inicio, más de 60% de los pacientes con fenómeno de Raynaud desarrollan una enfermedad del tejido conjuntivo; las más frecuentes son esclerosis sistémica progresiva (90%), lupus eritematoso generalizado (50%), artritis reumatoidea (50%), dermatopolimiositis (20%) y síndromes de sobreposición

Cuadro 247-2. Características del fenómeno y la enfermedad de Raynaud

Características	Fenómeno	Enfermedad
Enfermedad vinculada	Sí	No
Edad >40 años	Sí	No
Progresión rápida	Sí	No
Cambios tróficos de la piel	Comunes	Raros
Cambios ungueales	Sí	No
Ausencia de pulsos	Sí	No
Asimetría de los pulsos	Sí	No
Angiografía	Cambios estructurales	Ausencia de lesiones orgánicas

Hay varias pruebas para medir el flujo sanguíneo digital, como la termografía digital, el ultrasonido Doppler, la pletismografía y los estudios con isótopos radiactivos, pero no se ha determinado su sensibilidad ni su especificidad

(10%). Por la alta proporción de pacientes con fenómeno de Raynaud que evolucionan a esclerosis sistémica progresiva, se ha cuestionado que esta enfermedad sea una entidad independiente.

TRATAMIENTO

Como se desconoce la etiopatogenia del fenómeno de Raynaud, no hay un tratamiento específico, por lo que se recomiendan medidas generales, fármacos y atención quirúrgica con la intención de mejorar el flujo capilar.

- a. *Medidas generales.* Suspender el hábito de fumar, protección de las manos con guantes y empleo de ropa adecuada en la época de frío.
- b. *Fármacos.* Los que más se utilizan son nifedipina, prazosín, nitroglicerina tópica, prostaglandina E₁, prostaciclina, fentolamina y ketanserina.
- c. *Tratamiento quirúrgico.* En los casos refractarios se utilizan, con resultados variables, procedimientos quirúrgicos como bloqueo simpático, simpatectomía digital o cirugía microvascular.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Belch JJF. Raynaud's phenomenon: its relevance to scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1991;50:839.
- Cardelli MB, Kleinsmith DM. Raynaud's phenomenon and diseases. *Med Clin North Am* 1989;73:1127.
- Cleophas TJ, Niemeyer MG. Raynaud's syndrome, an enigma after 130 years. *Angiology* 1993;44:196.
- Clifford PC, Martin MFR, Shedden MF. Treatment of vasospastic disease with prostaglandin E₁. *BMJ* 1980;281:1031.
- Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL. Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1985;28:87.
- Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F. Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1983;308:880.

248 ■ Síndromes vasculíticos

Olga L Vera lastra

DEFINICIÓN

Los síndromes vasculíticos son un grupo de entidades clinicopatológicas cuyo sustrato fisiopatológico consiste en inflamación y necrosis de la pared de los vasos; afectan a vasos de diferente tamaño y pueden localizarse en cualquier región del cuerpo humano.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Son variables y dependen del tipo de vasculitis, aunque en términos generales la poliarteritis nudosa es más común en varones, la arteritis de la temporal en mujeres que rebasan el sexto decenio de vida, la enfermedad de Kawasaki en niños y adolescentes, y otras formas de vasculitis primarias en mujeres jóvenes.

La poliarteritis nudosa es más común en varones; la arteritis de la temporal en mujeres que rebasan el sexto decenio de vida; la enfermedad de Kawasaki en niños y adolescentes, y otras formas de vasculitis primarias en mujeres jóvenes

PATOGENIA

Participan mecanismos mediados por complejos inmunitarios. Los complejos antígeno-anticuerpo se depositan en la pared de los vasos y se liberan aminas vasoactivas que

aumentan la permeabilidad vascular y activan el sistema del complemento, lo que ocasiona producción de anafilatoxinas y sustancias quimiotácticas; éstas atraen a leucocitos polimorfonucleares que fagocitarán complejos inmunitarios y liberarán enzimas proteolíticas, las cuales producen daño vascular e isquemia. Otro mecanismo implicado es la hipersensibilidad retardada que conduce a la formación de granulomas.

Por otra parte, hay pruebas de que las células endoteliales participan en la patogenia de las vasculitis, ya que pueden expresar antígenos a través de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad; éstas interactúan con linfocitos CD4+ y liberan citocinas y moléculas de adherencia celular que favorecen esta acción y provocan inflamación. También se han encontrado autoanticuerpos dirigidos contra los componentes del citoplasma de los neutrófilos y de monocitos (ANCA), así como anticuerpos antiendotelio. En la patogenia de la vasculitis participan además los tres grandes grupos de moléculas de adherencia; esto es, selectinas, integrinas y receptores de adherencia.

CLASIFICACIÓN

Las vasculitis se clasifican según los mecanismos patogénicos involucrados, las causas supuestas y el tamaño de los vasos; sin embargo, ninguna clasificación es satisfactoria y completa. Entre las más recientes está la del Consenso de Chapel Hill (cuadro 248-1), aunque también resulta insuficiente, pues excluye la vasculitis primaria del sistema nervioso central y las relacionadas con infección por VIH y enfermedad de Behçet, entre otras. A continuación se mencionan las características principales de los síndromes vasculíticos.

POLIARTERITIS NUDOSA

Definición y datos epidemiológicos

La poliarteritis nudosa es una vasculitis necrosante sistémica que afecta sobre todo a vasos de la piel, nervios, riñones y aparato digestivo. Su tasa de incidencia anual es variable, pero llega hasta 77 por un millón de habitantes en poblaciones con alta prevalencia de hepatitis B. Se presenta una a dos veces más en el sexo masculino y se inicia entre el quinto y el sexto decenios de vida. La prevalencia del antígeno de superficie de hepatitis B oscila entre 6 y 40 %, y se considera como una fuente de complejos inmunitarios.

Fisiopatología

La poliarteritis nudosa afecta arterias de pequeño y mediano calibre, con predominio en la bifurcación de los vasos

Afecta arterias de pequeño y mediano calibre, con predominio en la bifurcación de los vasos. Las lesiones histológicas son segmentarias y es característico que se encuentren en diferentes estadios de evolución. La presencia de necrosis fibrinoide indica actividad.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas iniciales pueden ser fiebre, malestar general, pérdida de peso, mialgias y poliartralgias; en ocasiones puede presentarse sólo como glomerulonefritis, hipertensión arterial, neuropatía periférica y dolor abdominal.

Cuadro 248-1. Clasificación de la vasculitis según el Consenso de Chapel Hill de 1993

1. Vasculitis de grandes vasos	3. Vasculitis de pequeños vasos
a. Arteritis de células gigantes (temporal)	a. Granulomatosis de Wegener
b. Arteritis de Takayasu	b. Síndrome de Churg-Strauss
2. Vasculitis de medianos vasos	c. Púrpura de Henoch-Schönlein
a. Poliarteritis nudosa clásica	d. Crioglobulinemia mixta esencial
b. Enfermedad de Kawasaki	e. Vasculitis cutánea leucocitoclástica

La afección renal ocurre en 85 % de los casos. La hipertensión arterial puede resultar de lesión en la arteria renal o lesión glomerular; es común la proteinuria, pero el síndrome nefrótico es raro. También hay hematuria, piuria y cilindraria. El trastorno cardíaco es común; puede manifestarse como infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias y derrame pericárdico.

En 85% de los casos hay afección renal; el síndrome nefrótico es raro; existe hematuria, **piuria** y cilindruria; la presencia de proteinuria es común; la hipertensión puede ser resultado de lesión de la arteria renal o de lesión glomerular

Diagnóstico

Según los métodos diagnósticos utilizados puede detectarse neuropatía periférica hasta en 70% de los pacientes, y afección del sistema nervioso central en 50% de los casos. La vasculitis en el aparato digestivo suele manifestarse como úlcera gastroduodenal, infarto intestinal y hepático, colecistitis y apendicitis. La afección de la piel se manifiesta por púrpura palpable, isquemia digital, úlceras y *livedo reticularis*, entre otras alteraciones. En el cuadro 248-2 se mencionan los criterios diagnósticos del American College of Rheumatology.

Auxiliares de diagnóstico

Las alteraciones comunes que se detectan en laboratorio son leucocitosis, trombocitosis, anemia normocítica normocrómica y velocidad de eritrosedimentación globular acelerada. La arteriografía puede revelar la presencia de microaneurismas. La biopsia del sitio afectado (piel, músculo, nervio, riñón, entre otros) confirma el diagnóstico.

Tratamiento

Se recomienda tratamiento con prednisona en dosis de 1 mg/kg/día (o su equivalente) más ciclofosfamida en dosis de 1 a 3 mg/kg/día.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Definición y datos epidemiológicos

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica necrosante que afecta las arterias y venas de pequeño calibre de vías respiratorias superiores y riñón. Se desconoce su incidencia en la población general. En una estimación efectuada en Rochester, Minnesota, fue de 0.4 casos por 100 000 habitantes. Por lo general inicia entre el cuarto y quinto decenios de vida. Se cree que en su patogenia participan complejos inmunitarios circulantes y que también hay mecanismos de daño mediados por hipersensibilidad retardada debido al hallazgo de granulomas y células gigantes multinucleadas. En los últimos años se ha atribuido una participación patogénica a los anticuerpos contra componentes del citoplasma del neutrófilo (ANCA), y de éstos a los de patrón citoplasmático (cANCA) que se dirigen contra la proteinasa 3 de serina (la cual se encuentra en los granulos azurófilos de los neutrófilos).

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis necrosante que afecta las arterias y vasos de pequeño calibre de vías respiratorias superiores y riñón

Cuadro 248-2. Criterios para la clasificación de la poliarteritis nudosa (1990)*

Pérdida de peso <4 kg	Virus de la hepatitis B
<i>Livedo reticularis</i>	Aumento de creatinina o de nitrógeno de la urea en suero
Dolor testicular	Alteraciones arteriográficas
Mialgias o debilidad	Biopsia de arteria de mediano y pequeño calibre con infiltrado leucocitario mixto
Mononeuritis o polineuropatía	
Presión arterial diastólica >90 mmHg	

* Tres o más de estos criterios tienen sensibilidad diagnóstica de 82% y especificidad de 86 por ciento.

Manifestaciones clínicas

Las vías respiratorias superiores se afectan hasta en 95% de los casos, lo cual se manifiesta como rinorrea, congestión nasal, úlceras de la mucosa nasal, sinusitis, perforación del tabique nasal ("nariz en silla de montar") y perforación del paladar. Suelen presentarse estenosis subglótica y otitis media. También es muy común la afección de los pulmones; los hallazgos típicos son infiltrados nodulares bilaterales únicos o múltiples que pueden necrosar. Tal vez haya hemorragia pulmonar que se convierta en causa de muerte. En 85 % de los casos ocurre daño al riñón, que se caracteriza por glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria, con leve proteinuria, hematuria y cilindruria; su comportamiento es similar al de glomerulonefritis rápidamente progresiva. Son muy comunes las poliartralgias de grandes y pequeñas articulaciones. Pueden ocurrir alteraciones oculares, como conjuntivitis, escleritis, episcleritis, vasculitis del nervio óptico y proptosis (esta última es característica de la granulomatosis de Wegener, ya que puede ser manifestación inicial de la enfermedad). Se observan lesiones dérmicas como púrpura palpable, úlceras, vesículas y nódulos subcutáneos. Los criterios de clasificación se muestran en el cuadro 248-3.

Auxiliares de diagnóstico

Los datos de laboratorio son inespecíficos, excepto los cANCA que tienen sensibilidad y especificidad de 88 y 92%, respectivamente, e incluso se consideran como marcadores serológicos de la enfermedad. La biopsia, que es necesaria para confirmar el diagnóstico, muestra vasculitis granulomatosa y necrosante.

Tratamiento

El tratamiento de la granulomatosis de Wegener consiste en la administración de prednisona (1 mg/kg/día) y de ciclofosfamida (2 mg/kg/día), esta última en pulsos mensuales

La enfermedad se trata con ciclofosfamida en dosis de 2 mg/kg/día o administrada en pulsos mensuales, además de prednisona en dosis de 1 mg/kg/día. Algunos pacientes con formas limitadas pueden mejorar con trimetoprim con sulfametoxazol además del tratamiento con inmunosupresores.

Pronóstico

El pronóstico es variable, pero los esquemas de tratamiento anteriores aumentan la supervivencia de los pacientes.

ARTERITIS DE TAKAYASU

Definición y datos epidemiológicos

La arteritis de Takayasu es una vasculitis que afecta la aorta y sus ramas principales; predomina en mujeres jóvenes y es frecuente tanto en México como en algunos países orientales. Se desconocen sus causas; se piensa que en su patogenia participan factores genéticos, infecciosos y autoinmunitarios. Se ha observado que el antígeno del comple-

Cuadro 248-3. Criterios para la clasificación de granulomatosis de Wegener (1990)*

Inflamación oral o nasal	Anormalidades urinarias
Alteraciones en la radiografía de tórax (nódulos, cavitaciones e infiltrados fijos)	Biopsia con infiltración granulomatosa

* Dos o más de estos criterios tienen sensibilidad diagnóstica de 88% y especificidad de 92 por ciento.

jo mayor de histocompatibilidad B52 favorece el desarrollo de la enfermedad, y se ha demostrado mayor frecuencia de dicho antígeno en poblaciones orientales y en mestizos mexicanos.

Patogenia

Afecta arterias de mediano y gran calibre con proliferación de la íntima, cicatrización de la media y degeneración de la elástica interna con infiltrado inflamatorio de mononucleares y células gigantes.

Manifestaciones clínicas

Predominan a nivel del sistema cardiovascular. Se caracterizan por claudicación intermitente de las extremidades y ausencia o disminución de los pulsos, lo que constituye un dato cardinal de la enfermedad; también hay soplos vasculares por estenosis arterial. Los sitios de afección más comunes son las arterias carótidas, así como la aorta y sus ramas principales. También se observan soplos valvulares como manifestación de afección cardíaca por dilatación del anillo valvular. En 50% de los pacientes se presenta hipertensión arterial de tipo renovascular. Las manifestaciones principales en el sistema nervioso son cefalea, vértigo y lipotimias, a consecuencia de insuficiencia vertebrobasilar; también pueden ocurrir isquemia cerebral transitoria, infartos cerebrales, amaurosis y retinopatía isquémica. Las poliartralgias y mialgias se presentan en la mitad de los casos. Otras manifestaciones menos frecuentes son eritema nudoso e isquemia intestinal. Los criterios de clasificación se muestran en el cuadro 248-4.

La arteritis de Takayasu se manifiesta sobre todo por claudicación intermitente, soplos vasculares y valvulares, hipertensión arterial renovascular, cefalea y vértigo

Auxiliares de diagnóstico

Ningún examen de laboratorio orienta al diagnóstico. La velocidad de eritrosedimentación globular puede indicar actividad del padecimiento. La arteriografía demuestra presencia de dilataciones y estenosis; se recomienda para completar el diagnóstico.

Tratamiento

En las etapas agudas se recomienda la administración de esteroides en dosis de 1 mg/kg/día con reducción posterior. También se han empleado inmunosupresores como metotrexato, con buenos resultados. En algunos casos de fibrosis arterial se debe valorar el tratamiento quirúrgico.

El tratamiento se fundamenta en la administración de prednisona (1 mg/kg/día), a la que se puede agregar metotrexato

ARTERITIS TEMPORAL

Definición y datos epidemiológicos

La arteritis temporal o de células gigantes se caracteriza por inflamación de las arterias de mediano y gran calibre; afecta una o más ramas de la arteria carótida, en especial la

La arteritis temporal se caracteriza primero por síntomas inespecíficos generales, a los que se agrega cefalea y trastornos visuales

Cuadro 248-4. Criterios para la clasificación de la arteritis de Takayasu (1990)*

Edad de inicio < 40 años	Diferencia de presión sistólica > 10 mmHg
Claudicación en las extremidades	entre un brazo y otro
Disminución de pulsos de las arterias braquiales	Alteraciones arteriográficas
Soplos sobre arterias subclavias o aorta abdominal	

* Tres o más de estos criterios tienen sensibilidad diagnóstica de 90% y especificidad de 97 por ciento.

temporal. Predomina en mujeres de origen caucásico mayores de 50 años. En México es rara y no hay estudios de su frecuencia. Histológicamente se encuentra una panarteritis con infiltrado inflamatorio de células mononucleares y células gigantes.

Manifestaciones clínicas

El inicio por lo general es gradual, con síntomas inespecíficos como fiebre, pérdida de peso, malestar general y poliartralgias. El síntoma más común es cefalea; otros pueden ser dolor mandibular y trastornos visuales. Es posible que aparezcan disminución del pulso de la arteria temporal, amaurosis fugaz, ceguera, diplopía, neuropatía periférica, infarto cerebral, vértigo y sordera. En 50% de los casos puede coexistir polimialgia reumática. En el cuadro 248-5 se exponen los criterios de clasificación.

Tratamiento

Se requieren dosis altas de esteroides y en ocasiones inmunosupresores.

VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Definición y datos epidemiológicos

La vasculitis por hipersensibilidad afecta vasos pequeños (arteriolas y vénulas) por reacción a antígenos exógenos y endógenos. Es la más común de las vasculitis cutáneas. Se desconocen su incidencia y prevalencia, pero se considera que es más frecuente que las vasculitis sistémicas necrosantes; puede afectar a varones y mujeres, y presentarse en cualquier edad.

Etiología

Hay numerosas causas, como infecciones por virus o bacterias, medicamentos y enfermedades autoinmunitarias. Afecta vasos pequeños, vénulas, arteriolas y capilares, y se caracteriza por vasculitis leucocitoclástica.

Manifestaciones clínicas

Las más frecuentes son púrpura palpable, urticaria, úlceras, *livedo reticularis*, máculas, pápulas, vesículas y ampollas. Los criterios de clasificación se exponen en el cuadro 248-6.

Tratamiento

El tratamiento es variable. Si se demuestra infección bacteriana se recomienda emplear antibióticos. En algunos casos se emplean dosis bajas de esteroides.

Cuadro 248-5. Criterios para la clasificación de arterias de células gigantes (temporal) (1990)*

Edad de inicio de la enfermedad > 50 años
Cefalea
Hipersensibilidad o disminución del pulso de la arteria temporal
Velocidad de eritrosedimentación globular > 50 mmHg
Biopsia de la arteria temporal con vasculitis, inflamación granulomatosa y células gigantes multinucleadas

* Tres o más de estos criterios tienen sensibilidad diagnóstica de 93% y especificidad de 91 por ciento.

Cuadro 248-6. Criterios para la clasificación de vasculitis por hipersensibilidad (1990)*

Edad de inicio > 16 años	Exantema maculopapular
Antecedente de ingestión de medicamentos	Biopsia de arteriolas y vénulas con vasculitis leucocitoclástica
Púrpura palpable	

* Tres o más de estos criterios tienen sensibilidad diagnóstica de 71% y especificidad de 83 por ciento.

PURPURA DE HENOC-SCHÖNLEIN

Definición y datos epidemiológicos

La púrpura de Henoch-Schönlein afecta vasos pequeños. Es común en la edad pediátrica, aunque también puede ocurrir en adultos. La incidencia en niños es de 13.5/100 000 habitantes, y 75% de los casos se presentan antes de los siete años. Se desconocen las causas, aunque se considera que se desencadena por reacción de hipersensibilidad. Hasta en 90% de los pacientes hay antecedentes de infección de vías respiratorias superiores. La lesión histológica se caracteriza por vasculitis leucocitoclástica.

La púrpura de Henoch-Schönlein afecta vasos pequeños y se considera que se desencadena por reacción de hipersensibilidad; hasta en 90% de los pacientes hay antecedentes de infección de vías respiratorias superiores, y la lesión histopatológica se caracteriza por vasculitis leucocitoclástica

Manifestaciones clínicas

Hay púrpura palpable en las extremidades inferiores que puede extenderse a muslos, glúteos y abdomen. En 70% de los pacientes se presentan poliartralgias; la afección gastrointestinal se manifiesta por dolor abdominal, vómitos, diarrea, rectorragia e infartos o perforación intestinal (o ambas). La afección renal se detecta hasta en 50% de los casos, pero sólo 5% evoluciona a insuficiencia renal crónica. En el cuadro 248-7 se exponen los criterios de clasificación.

Auxiliares de diagnóstico

La biopsia de tejidos puede mostrar depósito de complejos inmunitarios por IgA. No hay pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico. El pronóstico es bueno y la presencia de insuficiencia renal es un factor determinante.

Tratamiento

Consiste en esteroides, y en casos de afección renal y gastrointestinal deben administrarse otros inmunosupresores.

VASCULITIS DE CHURG-STRAUSS

Definición y datos epidemiológicos

Es una vasculitis sistémica necrosante que se caracteriza por asma o historia de atopia y eosinofilia. Predomina en varones y su edad de inicio es de 15 a 70 años de edad. Las

Cuadro 248-7. Criterios para la clasificación de púrpura de Henoch-Schönlein (1990)*

Púrpura palpable	Dolor abdominal
Edad < 16 años	Biopsia con infiltrado inflamatorio en arterias y vénulas

* Dos o más de estos criterios tienen sensibilidad diagnóstica de 87% y especificidad de 87 por ciento.

Cuadro 248-8. Criterios para la clasificación del síndrome de Churg-Strauss (1990)*

Asma	Anormalidades de los senos paranasales
Eosinofilia	Biopsia con eosinófilos extravasculares
Mononeuropatía o polineuropatía, infiltrado pulmonar	

* Cuatro de estos criterios tienen sensibilidad diagnóstica de 85% y especificidad de 99 por ciento.

fases iniciales se caracterizan por asma (en edad adulta) y eosinofilia. Afecta arterias y venas de pequeño calibre; en la biopsia se encuentra vasculitis necrosante granulomatosa.

Manifestaciones clínicas

La vasculitis de Churg-Strauss se caracteriza por asma y eosinofilia que inician entre los 15 y 70 años de edad; en la biopsia se encuentra vasculitis necrosante granulomatosa

Hay manifestaciones tempranas como fiebre, malestar general y pérdida de peso; las alteraciones cutáneas pueden ser púrpura palpable o úlceras. La afección pulmonar se manifiesta como infiltrados pulmonares cambiantes. También pueden ocurrir neuropatía periférica e infartos cerebrales y del miocardio, así como síntomas abdominales. Los criterios de clasificación se mencionan en el cuadro 248-8.

Auxiliares de diagnóstico

Mediante pruebas de laboratorio se encuentran datos inespecíficos similares a los de la poliarteritis nudosa, además de eosinofilia; también puede detectarse anticuerpo citoplásmico antineutrófilo.

Tratamiento

El tratamiento se fundamenta en altas dosis de esteroides y 2 mg/kg/día de ciclofosfamida

Consiste en esteroides en dosis altas y ciclofosfamida en dosis de 2 mg/kg/día.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En el cuadro 248-9 se muestran algunos datos útiles para el diagnóstico diferencial de las vasculitis.

Cuadro 248-9. Características de las vasculitis

<i>Tipo</i>	<i>Vaso afectado</i>	<i>Histología</i>	<i>Tres datos clínicos frecuentes</i>
Arteritis temporal	Arteria temporal	Arteritis de células gigantes y granulomatosa	Cefalea, amaurosis fugaz, dolor en arteria temporal
Arteritis de Takayasu	Aorta y ramas principales	Arteritis de células gigantes y granulomatosa	Ausencia de pulsos, hipotensión arterial, soplos vasculares
Poliarteritis nudosa	Arterias renales, coronarias y mesentéricas	Arteritis necrosante	Clomerulonefritis, polineuropatía, infarto del miocardio
Cranulomatosis de Wegener	Arterias renales, pulmonares, del macizo centrofacial	Arteritis granulomatosa necrosante	Clomerulonefritis, nódulos pulmonares, pansinusitis
Churg-Strauss	Arterias pulmonares, coronarias, mesentéricas	Arteritis granulomatosa necrosante	Asma, infarto de miocardio, púrpura palpable
Púrpura de Henoch-Schönlein	Arteriolas y vénulas de piel y abdomen	Vasculitis leucocitoclástica	Púrpura palpable, artritis, hemorragia digestiva
Vasculitis cutánea leucocitoclástica	Arteriolas y vénulas de la piel	Vasculitis leucocitoclástica	Púrpura palpable, artritis, fiebre

LECTURAS RECOMENDADAS

- Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488.
- Hunder G. Giant cell (temporal) arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:399.
- Jennette JC. Nomenclature of systemic vasculitis. *Arthritis and Rheum* 1994;37:187.
- Lie JT. Diagnostic histopathology of major systemic and pulmonary vasculitis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:269.
- Michet CJ. Epidemiology of vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:261.
- Vera O. Granulomatosis de Wegener. Análisis de 14 casos. *Rev Méd IMSS* 1992;30:345.

249 ■ Síndrome de Sjögren

Moisés Casarrubias Ramírez

DEFINICIÓN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria crónica, lentamente progresiva, que se caracteriza por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas. Se presenta como trastorno primario o relacionado con otras enfermedades autoinmunitarias, como artritis reumatoidea, lupus eritematoso generalizado, esclerodermia, miositis, crioglobulinemia esencial, vasculitis primarias, tiroiditis y cirrosis biliar primaria.

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria crónica, lentamente progresiva, que se caracteriza por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la incidencia del síndrome de Sjögren, pero no es una enfermedad rara, ya que se presenta hasta en 30% de los pacientes con artritis reumatoidea, lupus eritematoso generalizado o esclerodermia. Afecta a sujetos de cualquier edad, pero predomina en personas de mediana edad. Es más frecuente en el sexo femenino, con relación de 9:1.

PATOGENIA

La hipótesis más aceptada plantea que el evento inicial es daño tisular de las glándulas salivales y lagrimales, secundario a infección, tal vez por virus (sobre todo Epstein-Barr). El proceso inflamatorio que desencadena la infección podría liberar autoantígenos, que a su vez activarían clones de linfocitos B y T programadas genéticamente para reaccionar contra dichos antígenos (clonas autorreactivas). Bajo circunstancias normales, diversos mecanismos inhibitorios impiden la activación de estas clonas, pero este dispositivo de tolerancia inmunológica falla en pacientes con síndrome de Sjögren. Al parecer, esta alteración es mediada genéticamente, y se cree que se vincula con ciertos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, como B8, DR3 y DRw52.

Cuando se desencadena, la respuesta inmunológica anormal induce activación oligoclonal de células B con producción de autoanticuerpos, entre los que destaca anti-Ro/SSA, anti-La/SSB y factor reumatoideo; este fenómeno al parecer se relaciona con mayor riesgo de linfoma de células B. Por otro lado, la activación de células T de la subpoblación CD4+ (células T inductoras) favorece la estimulación de otros mecanismos de respuesta inmunitaria que dan lugar a la infiltración linfocitaria de las glándulas afectadas y al daño tisular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El curso clínico en la mayoría de los pacientes es lentamente progresivo, con evolución en ocho a 10 años desde los primeros síntomas hasta la presentación completa de la enfermedad. Entre las manifestaciones glandulares se incluyen:

El paciente cursa con xerostomía y xeroftalmía. Además puede haber sequedad nasal y faríngea, así como tos seca con dolor por xerotrachea. Es común la xerosis dérmica y las mujeres pueden quejarse de dispareunia

Xerostomia. Se manifiesta por disfagia a sólidos, mayor frecuencia de caries dental, halitosis, sensación urente en la boca y dificultad para el uso de prótesis dentales. El examen físico revela una mucosa oral seca y eritematosa con atrofia de las papilas filiformes del dorso lingual.

Xeroftalmía. El paciente refiere sequedad ocular o sensación de "arenilla" en el ojo, prurito conjuntival, disminución de lagrimación y fotosensibilidad. El examen físico muestra hiperemia conjuntival y de manera ocasional secreción blanquecina en los márgenes palpebrales.

Afección de otras glándulas. La infiltración del tracto respiratorio puede provocar sequedad nasal o faríngea y xerotràquea, que se manifiesta por tos seca irritativa y en ocasiones dolor retrosternal. Pueden presentarse atrofia de la mucosa esofágica, gastritis atrófica y pancreatitis subclínica. Es común la xerosis dérmica y las mujeres pueden referir dispareunia.

Las manifestaciones extraglandulares se presentan hasta en 30% de los casos (sin embargo, son raras en pacientes con síndrome de Sjögren secundario a artritis reumatoidea). Entre las más importantes se mencionan:

Síntomas generales. Aparecen mialgias, artralgias, febrícula y fatigabilidad.

Artritis. Por lo general no es erosiva ni deformante en pacientes que no cursan con artritis reumatoidea. La mayoría de los pacientes con trastorno primario la presentan en algún momento de la evolución patológica.

Manifestaciones pulmonares. La alteración más frecuente es la neumopatía intersticial infiltrativa, que raras veces es significativa desde el punto de vista clínico. Puede haber predisposición para desarrollar infecciones respiratorias frecuentes por deficiencia en la producción de moco bronquial.

Manifestaciones renales. Puede ocurrir nefritis intersticial. Los pacientes con síndrome de Sjögren secundario a lupus eritematoso generalizado, vasculitis o crioglobulinemia pueden desarrollar glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa.

Vasculitis. Por lo general afecta vasos de pequeño o mediano calibre; puede manifestarse por púrpura, urticaria crónica recurrente, úlceras cutáneas y mononeuritis múltiple.

Manifestaciones neurológicas. Incluyen hemiparesia, mielitis transversa, crisis convulsivas, movimientos anormales, meningitis aséptica y esclerosis múltiple.

Trastornos hematológicos. El síndrome de Sjögren se relaciona con linfoma de células B, que por lo general se origina en glándulas salivales, lagrimales o ganglios linfáticos cervicales. Debe sospecharse en pacientes que presenten crecimiento de glándula salival mayor, linfadenopatía periférica o mediastínica, o bien nódulos pulmonares. También se informan casos de macroglobulinemia de Waldenström, que se manifiesta por síndrome de hiperviscosidad y presencia de un pico monoclonal de IgM en la electroforesis de inmunoglobulinas. Los trastornos menos frecuentes consisten en timoma y linfadenopatía angioinmunoblástica. La biometría hemática revela anemia normocítica-normocrómica, así como velocidad de sedimentación acelerada hasta en 70% de los casos.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico es sobre todo clínico, aunque hay una serie de exámenes paraclínicos que se orientan a confirmar la presencia de afección glandular a nivel oftálmico y salival. Estudios como sialometría, sialografía y centelleografía parotídea, que permiten corroborar y cuantificar la sequedad bucal, son muy sensibles aunque poco específicos. El estándar de oro de la evaluación de xerostomia secundaria a síndrome de Sjögren es la biopsia de glándula salival menor, que permite la confirmación histopatológica al demostrar infiltrados linfocitarios focales.

La evaluación de la xeroftalmía incluye medición del flujo lagrimal mediante prueba de Schirmer o medición de lisozima lagrimal. Sin embargo, el procedimiento diagnóstico de elección es el examen ocular con lámpara de hendidura después de instilación de rosa de Bengala, que revela ulceraciones corneales puntiformes, filamentos adheridos al epitelio corneal o ambos casos.

Las manifestaciones extraglandulares se presentan hasta en 30% de los pacientes, aunque son raras en sujetos con artritis reumatoidea

Estudios como sialometría, sialografía y centelleografía parotídea, que permiten corroborar y cuantificar la sequedad bucal, son muy sensibles aunque poco específicos. El estándar de oro en la evaluación de xerostomia secundaria a síndrome de Sjögren es la biopsia de glándula salival menor

TRATAMIENTO

La enfermedad es incurable; el tratamiento es sintomático y se orienta a sustituir las secreciones lagrimal y salival con líquidos y lágrima artificial, con tanta frecuencia como se requiera. Cuando hay ulceración corneal se recomienda colocar parche ocular y aplicar ungüentos oftálmicos de ácido bórico. La bromhexina en dosis altas (50 mg/día) puede mejorar la sequedad, pero desde el punto de vista clínico no ha demostrado ser superior a la hidratación de mucosas.

En pacientes con afección pulmonar grave o vasculitis sistémica puede requerirse el uso de glucocorticoides del tipo de la prednisona, o agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida.

Deben evitarse medicamentos que exacerben la xerostomía o la xeroftalmía, como diuréticos, antihipertensivos y antidepresivos. La dispareunia por sequedad vaginal puede tratarse en forma exitosa con gel de ácido propiónico.

La enfermedad es incurable; el tratamiento es sintomático y se orienta a sustituir las secreciones lagrimal y salival con líquidos y lágrima artificial, con tanta frecuencia como se requiera

LECTURAS RECOMENDADAS

- Constantopoulos S, Tsianos V, Moutsopoulos H. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:617.
- Fox RI, Kang HI. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:517.
- Fox RI. Treatment of the patients with Sjögren's syndrome. *Rheum Clin North Am* 1992;18:699.
- Whaley K, Alspaugh A. Sjögren's syndrome. *En: Kelley W (ed). Textbook of Rheumatology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985;957.

250 ■ Espondiloartropatías seronegativas

*Arturo Gayosso Rivera
Alejandra Florenzano García
C. Raúl Ariza Andraca*

INTRODUCCIÓN

Las espondiloartropatías seronegativas constituyen un grupo de enfermedades que se distinguen por compartir algunas características, como entesopatía, relación con el antígeno de histocompatibilidad B27 (HLA-B27), afección del esqueleto axial, oligoartritis asimétrica, factor reumatoideo negativo, afección cardíaca e inflamación ocular. Las principales enfermedades de este grupo son espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artropatía reactiva, artropatía psoriásica, espondilitis enteropática, artroosteítis pustulosa, espondilitis indiferenciada y enfermedad de Behçet.

Las espondiloartropatías seronegativas tienen distribución mundial y son más comunes en varones jóvenes de raza caucásica, quizá porque la prevalencia del HLA-B27 es más elevada en estos sujetos.

Las espondiloartropatías seronegativas se distinguen por compartir características como entesopatía, relación con el HLA-B27, afección del esqueleto axial, oligoartritis asimétrica, factor reumatoideo negativo, afección cardíaca e inflamación ocular

PATOGENIA

Aún no se esclarece la patogenia de este trastorno, aunque se sabe que hay predisposición genética mediada por HLA-B27. Se desconoce el vínculo entre este antígeno y las espondiloartropatías seronegativas, pero algunas teorías intentan explicar su relación:

Hay predisposición genética mediada por HLA-B27

a) el HLA-B27 puede actuar como sitio receptor del agente infeccioso; b) el HLA-B27 puede ser el marcador de un gen de respuesta inmunitaria que rige la sensibilidad a un elemento desencadenante ambiental, y c) el HLA-B27 puede inducir tolerancia a antígenos extraños o heterólogos, con los que muestra reacción cruzada.

Tampoco se ha determinado la participación de agentes infecciosos que puedan precipitar la enfermedad o se relacionen con exacerbaciones de la misma. Se conoce la vinculación entre síndrome de Reiter e infecciones por *Salmonella enteritidis* y *S. typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum*; con espondilitis anquilosante por *Klebsiellapneumoniae*, y de artropatía psoriásica con infecciones producidas por estafilococo y estreptococo; sin embargo, se ignora el mecanismo preciso de esta interrelación.

HISTOPATOLOGIA

La lesión histopatológica común de las espondiloartropatías seronegativas es la entesopatía

La lesión histopatológica común de las espondiloartropatías seronegativas es la entesopatía, que se caracteriza por inflamación localizada en la inserción de ligamentos y tendones con el hueso; produce osteítis, además de fibrosis y osificación. La entesopatía explica la formación de sindesmositos, el "encuadramiento" de los cuerpos vertebrales y la tendinitis aquilea.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

El dato cardinal de la espondilitis anquilosante es la presencia de dolor lumbar, que clínicamente corresponde a "lumbalgia inflamatoria"

La espondilitis anquilosante es una enfermedad crónica que afecta las articulaciones sacroiliacas, apofisarias, discovertebrales y costovertebrales. El dato cardinal es la presencia de dolor lumbar, que desde el punto de vista clínico corresponde a "lumbalgia inflamatoria" con las siguientes características: a) inicio insidioso; b) edad <40 años; c) más de tres meses de duración; d) relación con rigidez articular matutina, y e) mejoría con el ejercicio. Estos datos permiten diferenciarla de "lumbalgia mecánica", que es más común en la población general y se relaciona de manera fundamental con antecedentes traumáticos, defectos posturales, obesidad y enfermedad articular degenerativa.

Los hallazgos en la exploración física incluyen hipersensibilidad de las articulaciones sacroiliacas, disminución simétrica de los movimientos de la columna vertebral, espasmo muscular, pérdida de la lordosis lumbar, disminución de la expansión torácica, dolor en sitios de inserción tendinosa

Los hallazgos en la exploración física incluyen hipersensibilidad de las articulaciones sacroiliacas, disminución simétrica de los movimientos de la columna vertebral, espasmo muscular, pérdida de la lordosis lumbar, disminución de la expansión torácica, dolor en sitios de inserción tendinosa y aumento de la distancia de occipucio a pared. Los signos entesopáticos incluyen fascitis plantar, costocondritis e inflamación del tendón de Aquiles. Puede haber artritis periférica, sobre todo en las articulaciones coxofemorales, hombros, rodillas y muñecas.

Los datos clínicos extraarticulares incluyen fatiga, pérdida ponderal y febrícula; la compresión de la médula por fracturas de vértebras suele ocasionar síntomas neurológicos. Además puede haber uveítis, fibrosis pulmonar, insuficiencia aórtica y defectos de conducción auriculoventricular.

Los criterios de Nueva York para el diagnóstico de espondilitis anquilosante se muestran en el cuadro 250-1.

Auxiliares de diagnóstico

Es fundamental la evaluación radiográfica de las articulaciones sacroiliacas. La sacroileítis se clasifica de la siguiente manera: a) grado 0, articulación normal, los márgenes

Cuadro 250-1. Criterios de Nueva York para el diagnóstico de espondilitis anquilosante

1. Limitación del movimiento de la columna lumbar en flexión lateral y anterior, así como en extensión
2. Historia de dolor o presencia de éste en la unión dorsolumbar
3. Limitación de la expansión torácica de 2.5 cm o menor

son claras y el espacio articular es uniforme; *b*) grado I, cambios "sospechosos", alteraciones incipientes de inflamación articular; *c*) grado II, sacroileítis mínima, pérdida de definición del margen articular con algo de esclerosis y erosiones mínimas, puede haber disminución del espacio articular; *d*) grado III, sacroileítis moderada, esclerosis definida en ambos márgenes de la articulación y cambios erosivos con pérdida del espacio articular, y *e*) grado IV, fusión o anquilosis de la articulación con esclerosis residual.

Los cambios radiográficos en la columna vertebral incluyen: *a*) osteítis (entesopatía en la unión disvertebral manifestada por erosión, esclerosis y sindesmófitos); *b*) aumento de la densidad en los márgenes del cuerpo vertebral; *c*) encuadramiento del margen anterior del cuerpo vertebral en relación con la presencia de erosiones; *d*) sindesmófitos (neoformaciones óseas que se extienden en sentido vertical a través de los márgenes del disco intervertebral, como resultado de osificación del anillo fibroso); *e*) espina en "tallo de bambú" (ondulación del contorno vertebral por formación extensa de sindesmófitos), y *f*) discitis (cambios erosivos en la unión disvertebral).

Las pruebas de laboratorio revelan alteraciones inespecíficas, como anemia normocítica-normocrómica y aumento de la velocidad de eritrosedimentación. La creatinina, la fosfatasa alcalina y la IgA séricas también suelen estar aumentadas.

Se diagnostica espondilitis anquilosante cuando hay sacroileítis bilateral de grado III a IV, relacionada al menos con un criterio clínico; cuando hay sacroileítis unilateral de grado III a IV o sacroileítis bilateral de grado II, relacionadas con limitación del movimiento de la columna lumbar en flexión lateral y anterior, así como en extensión; historia de dolor o presencia de éste en la unión dorsolumbar y limitación de la expansión torácica de 2.5 cm o menor. Se diagnostica espondilitis anquilosante probable cuando se encuentra sacroileítis bilateral de grado III a IV sin ningún criterio clínico.

Tratamiento

Sus objetivos son aliviar el dolor, disminuir la inflamación y preservar la función articular. La piedra angular en el tratamiento de estos pacientes es un programa de fisioterapia con ejercicios que permitan reforzar los músculos y conservar postura y función apropiadas. En la terapéutica farmacológica se utilizan de preferencia antiinflamatorios no esteroideos del tipo de la indometacina o la sulfasalazina.

Los objetivos del tratamiento de la espondilitis anquilosante son aliviar el dolor, disminuir la inflamación y preservar la función articular.

Pronóstico

El pronóstico es bueno para la vida pero tiene un pronóstico funcional malo, ya que es una enfermedad de curso crónico y el paciente evoluciona hacia la restricción de movimientos de la columna vertebral. Los factores que condicionan mal pronóstico son afección de las articulaciones coxofemorales e inicio de la enfermedad antes de los 16 años de edad. Las causas de muerte son neumonías y amiloidosis renal.

ARTROPATIA PSORIASICA

Esta enfermedad se presenta en 20% de los individuos que padecen psoriasis, sobre todo en la forma que ataca las uñas. La artropatía psoriásica y la propia psoriasis son enfermedades mediadas genéticamente y se relacionan con los antígenos HLA-B13, HLA-Bw17 y HLA-Cw6; al parecer los antígenos HLA-Bw38, HLA-DR4 y HLA-DR7 son marcadores genéticos en sujetos con artropatía periférica. La artritis coincide con las lesiones cutáneas o aparece después de éstas.

La artropatía psoriásica se presenta en 20% de los individuos con psoriasis.

A diferencia de otras espondiloartropatías seronegativas, la artropatía psoriásica es más común en mujeres en el cuarto o quinto decenio de vida. Se han descrito varias formas de este trastorno; esto es: *a*) oligoartritis asimétrica (el patrón más común), que afecta las articulaciones interfalángicas distales y proximales, así como las metacarpofalángicas; *b*) poliartritis simétrica, que semeja artritis reumatoidea; *c*) artritis mutilante, que es una artropatía con resorción; *d*) espondilitis psoriásica, en la que se observan sacroileítis y artropatía psoriásica en imágenes radiográficas, y *e*) enfermedad psoriásica de uñas y ataque de articulaciones interfalángicas distales.

Se han descrito varias formas de artropatía psoriásica; esto es: oligoartritis asimétrica; poliartritis simétrica; artritis mutilante; espondilitis psoriásica; enfermedad psoriásica de las uñas, y ataque a articulaciones interfalángicas distales.

Las manifestaciones sistémicas de la artropatía psoriásica (como adenopatías, fiebre, miopatía, insuficiencia aórtica y amiloidosis) son poco frecuentes.

No hay criterios formales para el diagnóstico de esta enfermedad, pero se necesitan pruebas clínicas de psoriasis en piel o uñas, así como la presencia de artritis.

Auxiliares de diagnóstico

Los hallazgos radiográficos tienen las siguientes características: *a)* predilección por articulaciones interfalángicas distales de las manos y los pies, con erosiones y expansión de la base de la falange distal; *b)* osteólisis en forma de punta de lápiz de las falanges distales; *c)* lesiones con apariencia de lápiz en una copa; *d)* artritis mutilante con osteólisis marcada, seguida de anquilosis en articulaciones interfalángicas de manos y pies; *e)* destrucción importante de las articulaciones pequeñas de las manos, sin daño en otras articulaciones, *y f)* periostitis irregular difusa.

Los datos anormales en pruebas de laboratorio son mínimos e inespecíficos, como velocidad de eritrosedimentación acelerada, anemia normocítica-normocrómica e hiperuricemia, sobre todo en casos de psoriasis grave.

Tratamiento

El tratamiento farmacológico inicial debe incluir antiinflamatorios no esteroideos, en particular indometacina. Cuando no hay respuesta a estos medicamentos suelen indicarse sales de oro o metotrexato. Las lesiones cutáneas deben tratarse aparte de la artritis.

Evolución y pronóstico

La enfermedad tiene un curso episódico. El pronóstico es bueno, excepto en la forma mutilante, que por fortuna es poco frecuente.

ARTRITIS DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

En el trastorno secundario a enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis por lo general es asimétrica, se presenta como monoartritis u oligoartritis, no es deformante y suele afectar a grandes y medianas articulaciones; suele aparecer después de los síntomas intestinales, pero puede iniciar de manera simultánea o incluso precederlos.

Las enfermedades inflamatorias intestinales (como colitis ulcerosa crónica inespecífica, enfermedad de Crohn, enteropatía sensible al gluten y la enfermedad de Whipple) a veces pueden cursar con artritis periférica o espondilitis. Se supone que en su etiopatogenia participan mecanismos similares a los de la artritis reactiva secundaria a infecciones por enterobacterias, como aumento de la permeabilidad intestinal, producción de complejos inmunitarios por IgA y mimetismo molecular entre algunas enterobacterias y la estructura molecular del HLA-B27 (aunque debe señalarse que la asociación estadística entre este antígeno y la artritis por enfermedad inflamatoria intestinal es más bien débil). La artritis por lo general es asimétrica, se presenta como monoartritis u oligoartritis, no es deformante y suele afectar a grandes y medianas articulaciones; aparece después de los síntomas intestinales, pero puede iniciar de manera simultánea o incluso precederlos.

Las anastomosis yeyunoileales que se recomendaron hace algún tiempo para tratar la obesidad pueden generar cuadros poliartíticos de comportamiento semejante al de las artritis relacionadas con enfermedades inflamatorias intestinales.

Con excepción de la enfermedad de Whipple, en la que ya se reconoció un agente etiológico (el "bacilo de Whipple"), por lo que se recomienda la administración prolongada de tetraciclinas, el tratamiento de las artritis vinculadas con enfermedades inflamatorias intestinales es semejante al de otras espondiloartropatías seronegativas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bennet PHJ, Burch TA. New York symposium on population studies in the rheumatic diseases. *Bull Rheum Dis* 1967; 17:453.
- Bywaters EGL. Pathology of the spondylarthropathies. En: Calin A (ed.). *Spondylarthropathies*. Orlando: Grune and Stratton, 1984;43.
- McCormack G, Barth W. Classification and diagnosis of psoriatic arthritis. En: Gerber L, Espinosa L. *Psoriatic Arthritis*. Orlando: Grune and Stratton, 1985.
- Toivanen P, Toivanen A. Bacterial or reactive arthritis? *Rheum Europe* 1995;24(supl 2):253.

251 ■ Artritis reumatoidea

*C. Raúl Ariza Andraca
Alberto C. Frati Munari
Alejandra Florenzano García*

DEFINICIÓN

Es un padecimiento autoinmunitario de causa desconocida cuya principal característica es inflamación articular crónica que conduce a destrucción del cartílago articular, erosiones óseas y deformidades articulares. En ausencia de un tratamiento adecuado, en diversos momentos la enfermedad puede producir invalidez temporal o permanente.

La inflamación crónica es la principal característica de la artritis reumatoidea; conduce a destrucción del cartílago articular, erosiones óseas y deformidad articular

EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

La artritis reumatoidea afecta a varones y mujeres de todas las edades; es más común en las segundas, y por lo regular inicia entre el cuarto y el quinto decenios de vida. La prevalencia de este trastorno a nivel mundial oscila entre 1 y 2 % de la población general adulta. Estudios de familias sugieren predisposición genética; se ha demostrado que hay relación con antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad y que hasta 70% de los individuos con artritis reumatoidea expresan HLA-DR4, vinculación que se manifiesta en diversas poblaciones del mundo (entre las que se incluyen los mestizos mexicanos). Además, se ha observado que la cadena beta de las moléculas HLA-DR vinculadas con este padecimiento (DR4-DW4, DR4-DW14, DR4-DW15, DR4-DW16 y DR1) contiene casi la misma secuencia de aminoácidos en las posiciones 67 a 74; esta región de la molécula del HLA-DR4 se relaciona con la selección en el timo del repertorio de linfocitos T CD4, y con la presentación en la periferia de sus diferentes antígenos. Es posible que la relación entre HLA-DR y artritis reumatoidea se explique por la capacidad de dichas moléculas para reconocer y expresar un antígeno (aún desconocido) que desencadena el mecanismo patogénico. Sin embargo, los factores genéticos no explican por completo la incidencia de artritis reumatoidea, lo cual sugiere la existencia de otros factores determinantes en su etiopatogenia.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se desconocen las causas. Se ha sugerido que la artritis reumatoidea es manifestación de una reacción específica a ciertos agentes infecciosos, como micoplasmas, virus Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus y virus de la rubéola. Es posible que cualquiera de los microorganismos mencionados (o alguno de sus productos) pueda generar sinovitis crónica al alterar la estructura de la membrana sinovial y exponerla a péptidos antigénicos; otra posibilidad es la presencia de una reacción cruzada por mimetismo molecular de ciertos componentes microbianos con algunos componentes de las estructuras sinoviales. En fecha reciente se encontró que algunos microorganismos pueden generar "superantígenos" con capacidad de ser reconocidos sin requerir células presentadoras de antígenos.

La lesión fundamental de la artritis reumatoidea es la sinovitis crónica, que se caracteriza por actividad inflamatoria e inmunitaria persistente; ahí se encuentran linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y diversos mediadores de la inflamación. Las células T están activadas, ya que pueden expresar antígenos HLA-DR y además tener proliferación local, tal vez como reacción a algún antígeno "secuestrado".

Se ha demostrado la presencia de gran variedad de citocinas en el tejido sinovial, como las que se derivan del linfocito T (interleucina-2, interleucina-6, factor estimulan-

La lesión fundamental de la artritis reumatoidea es la sinovitis crónica que se caracteriza por actividad inflamatoria e inmunitaria persistente

En las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoidea de larga evolución puede encontrarse tejido de granulación compuesto por fibroblastos proliferantes, numerosos vasos y abundantes células inflamatorias; se le conoce como *pannus* reumatoideo

El factor reumatoideo aparece en 80% de los pacientes con artritis reumatoidea, y sus valores tienen relación directa con la gravedad del padecimiento

Las articulaciones que se dañan con mayor frecuencia son las metacarpofalángicas; les siguen en orden de frecuencia las del carpo y las interfalángicas proximales. Las lesiones son por lo común simétricas

te de granulocitos y macrófagos, factor transformante beta y factor de necrosis tumoral alfa), además de citocinas producidas por macrófagos activados (interleucina-1, interleucina-8, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factores de crecimiento semejantes a la insulina). Estas citocinas son las principales causantes de la inflamación del tejido y del líquido sinovial, de la proliferación sinovial y de la destrucción de cartílago y hueso. Por otra parte, originan proliferación y diferenciación de linfocitos B en células formadoras de anticuerpos, lo que genera producción de inmunoglobulinas, factores reumatoideos y complejos inmunitarios, además de activar el sistema del complemento; todo ello perpetúa e incrementa el fenómeno inflamatorio.

En la sinovitis reumatoidea también hay leucocitos polimorfonucleares y otros mediadores de inflamación, como ciclooxigenasa, lipooxigenasa, prostaglandina E2, leucotrienos y colagenasas. En las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoidea de larga evolución puede encontrarse tejido de granulación compuesto por fibroblastos proliferantes, numerosos vasos y abundantes células inflamatorias; se le conoce como *pannus* reumatoideo y es un elemento de destrucción articular muy importante.

En la mayor parte de los estudios se sugiere que en la membrana sinovial de los sujetos con artritis reumatoidea hay un antígeno o alguna otra condición que se expresa casi en forma constante y conduce a reacción inflamatoria permanente.

Factor reumatoideo

Los factores reumatoideos son un grupo de autoanticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos presentes en la región constante (Fc) de la molécula de inmunoglobulina G; el anticuerpo más común es inmunoglobulina M, pero también puede ser IgG o IgA. El factor reumatoideo se presenta en 80% de los pacientes con artritis reumatoidea; sus títulos tienen relación directa con la gravedad del padecimiento, con sus manifestaciones extraarticulares y con la presencia de nódulos subcutáneos. Por lo general se determina mediante aglutinación de partículas cubiertas con IgG humana o de conejo. En ancianos sanos y sujetos con diversas enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, infecciosas e incluso degenerativas pueden encontrarse títulos bajos de factores reumatoideos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Antes de cursar con artritis, algunos pacientes suelen presentar síntomas generales como fatiga, pérdida de peso, artralgias y mialgias. El cuadro inicial puede ser agudo o insidioso. El patrón de afección articular varía desde monoartritis hasta poliartritis; sus características son:

- a. *Sitio de inicio.* Las articulaciones que se dañan con mayor frecuencia son las metacarpofalángicas; les siguen en orden de frecuencia las del carpo y las interfalángicas proximales. También es común la afección de las metatarsfalángicas. El resto de las articulaciones participan con menor frecuencia, pero es necesario advertir que cualquiera puede sufrir afección.
- b. *Simetría.* Esta característica de la poliartritis reumatoidea puede presentarse desde el inicio de la enfermedad o en el transcurso de la misma.
- c. *Rigidez articular matutina.* Hay rigidez notable al iniciar la marcha o movilizar las manos; su duración es variable y proporcional a la actividad de la enfermedad. Las remisiones de la artritis reumatoidea se acompañan de disminución en la intensidad y duración de la rigidez. La rigidez articular matutina es un síntoma inespecífico que puede aparecer en otras artropatías, aunque su duración es mayor en pacientes con artritis reumatoidea. Hay formas de presentación poco habituales, como reumatismo palindrómico, polimialgia reumática, fibromialgia, síndrome del túnel del carpo, monoartritis, nódulos reumatoideos y tenosinovitis.

El hallazgo más constante en la exploración física es la sinovitis. Se pueden encontrar diversas alteraciones, según el tiempo de evolución y la gravedad del padecimiento. En etapas tempranas hay aumento de volumen y temperatura, así como dolor en las

articulaciones afectadas. El edema de las articulaciones interfalángicas proximales confiere a los dedos de las manos un aspecto fusiforme. Hay laxitud de los tejidos periarticulares y deformidades típicas, como luxación cubital de los dedos que se acompaña de luxación palmar de las falanges proximales. Puede ocurrir hiperextensión de las interfalángicas proximales con flexión de las interfalángicas distales ("dedos en cuello de cisne"), o flexión de aquéllas con extensión de estas últimas ("dedos de Butoniére"). En el pulgar hay pérdida de la función de pinza. En pie y tobillo hay sinovitis de las articulaciones metatarsofalángicas, luxación de las metatarsianas, hallux-valgus, desviación peroneal y "dedos en garra". En los codos hay contracturas de flexión y bursitis paraolecraneana. Los hallazgos en rodillas incluyen sinovitis, derrame articular, contracturas en flexión, desviación en valgo e inestabilidad ligamentaria. El dolor y la rigidez en cuello son frecuentes, y puede presentarse luxación atlantoaxial.

Manifestaciones extraarticulares

Los nódulos reumatoideos se encuentran por lo general en pacientes con enfermedad de larga duración y tienden a relacionarse con mal pronóstico; suelen localizarse sobre las superficies extensoras o sujetas a presión, como los codos. Desde el punto de vista histológico muestran un área de necrosis central, rodeada por una capa de células inflamatorias crónicas en empalizada.

Los nódulos significan vasculitis. Las lesiones vasculares que se relacionan con artritis reumatoidea van desde capilaritis y venulitis hasta arteritis necrosante de arterias de pequeño y mediano calibre. Los pacientes cursan con diversas formas de neuropatía, como mononeuritis múltiple y neuropatía por atrapamiento, sensitivomotora y autonómica. Las manifestaciones cardiopulmonares incluyen pericarditis, derrame pleural, nódulos pulmonares, neumoconiosis reumatoidea (síndrome de Caplan), fibrosis intersticial difusa, neumonitis e hipertensión arterial pulmonar. En los ojos ocurre queratoconjuntivitis *sicca* y pueden aparecer escleritis, episcleritis y escleromalacia perforans.

Se denomina síndrome de Felty a la variedad clínica de artritis reumatoidea (por lo común de larga evolución) que cursa con títulos altos de factor reumatoideo, neutropenia y esplenomegalia. El curso clínico de la artritis reumatoidea puede ser de tres tipos: monocíclico, policíclico y progresivo.

Los nódulos reumatoideos se encuentran por lo general en pacientes con enfermedad de larga duración, y tienden a relacionarse con mal pronóstico

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Pueden encontrarse anemia normocítica-normocrómica (semejante a las anemias de las enfermedades crónicas), aumento de la velocidad de sedimentación globular, incremento de globulina alfa-2 y gammaglobulinas, prueba VDRL falsa positiva, anticuerpos antinucleares por lo general con patrón homogéneo y factor reumatoideo. En líquido sinovial se pueden detectar alteraciones como viscosidad disminuida, falla en la formación de coágulo de mucina, cifras de proteínas superiores a 3.5 g/L, presencia de fibrina e hiper celularidad a expensas de leucocitos polimorfonucleares (5 000 a 20 000/mm³).

Las alteraciones radiográficas más frecuentes encontradas son edema de tejidos blandos, aumento de la sinovial, erosiones óseas en sitios de inserción de la cápsula articular, disminución del espacio articular y pérdida de alineación.

Las alteraciones radiográficas más frecuentes son edema de tejidos blandos, aumento de la sinovial, erosiones óseas en sitios de inserción de la cápsula articular, disminución del espacio articular y pérdida de alineación

DIAGNOSTICO

En el cuadro 251-1 se exponen los criterios del American College of Rheumatology. Se establece que un paciente cursa con artritis reumatoidea si presenta al menos cuatro de estos criterios, que además de utilizarse para definición de casos se emplean en estudios epidemiológicos, ya que el diagnóstico de artritis reumatoidea se fundamenta en todos los datos patológicos.

TRATAMIENTO

Los objetivos consisten en aliviar el dolor, suprimir la inflamación, preservar tanto la función como la estructura articular e integrar al paciente a una vida productiva; esto se

Los objetivos del tratamiento son aliviar el dolor, suprimir la inflamación, preservar tanto la función como la estructura articular e integrar al paciente a una vida productiva

Cuadro 251-1. Criterios para el diagnóstico de artritis reumatoidea del American College of Rheumatology

- Rigidez articular matutina de por lo menos una hora (duración, > 6 semanas)
- Edema de tres o más articulaciones con duración > 6 semanas (observado por un médico).
Catorce regiones posibles: interfalángica proximal derecha o izquierda, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos, metatarsfalángicas
- Artritis de las articulaciones de las manos
- Artritis simétrica
- Nódulos reumatoideos
- Factor reumatoideo positivo
- Cambios radiográficos: osteoporosis yuxtaarticular en placa posteroanterior de las manos

A menos que haya alguna contraindicación deben administrarse AINES, aunque en general con estos fármacos no se alcanzan todos los objetivos del tratamiento y la mayoría de los pacientes requieren medicamentos inductores de remisión

puede lograr con medidas generales (como reposo en etapas de actividad) y medicamentos. A menos que haya alguna contraindicación, los pacientes con diagnóstico reciente de artritis reumatoidea se deben tratar con antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Hay cinco grupos diferentes de AINES que tienen efectos sistémicos benéficos y protegen el cartílago articular:

- Derivados Índoles: indometacina (75 a 150 mg/día), sulindac (400 mg/día), tolectín (1 200 mg/día).
- Ácidos fenilacéticos: diclofenac (100 mg/día).
- Ácidos propiónicos: ibuprofén (1 200 mg/día), naproxén (1 000 mg/día), ketoprofén (200 a 400 mg/día).
- Fenamatos: ácido mefenámico (500 a 1 500 mg/día).
- Oxicanes: piroxicam (20 a 40 mg/día).

Con los AINES por lo general no se alcanzan todos los objetivos del tratamiento, y la mayoría de los pacientes requieren otros medicamentos conocidos como inductores de remisión. Estos fármacos comparten algunas características, como efecto antiinflamatorio mínimo, acción de inicio tardío y, sobre todo, brindan protección tisular y modifican el curso de la enfermedad. Los medicamentos que más se emplean son:

Cloroquinas (cloroquina, 250 mg/día, hidroxiclороquina, 400 mg/día). Pueden provocar lesiones dérmicas, alopecia, leucopenia y maculopatía, por lo que requieren evaluación oftalmológica periódica.

Sales de oro. Se aplican por vía parenteral a base de aureotiolglucosa y tiomalato sódico de oro. Se inicia con 5 a 10 mg y se incrementa la dosis cada semana hasta llegar a 1 a 1.5 g; a partir de ese momento se administran cada dos o tres semanas. Pueden provocar leucopenia, trombocitopenia, reacciones cutáneas y proteinuria.

V-penicilamina (300 a 900 mg/día). Se sugiere iniciar con 150 mg/día e incrementar la dosis 150 mg cada cuatro a ocho semanas. Puede causar proteinuria, síndrome parecido a lupus, trombocitopenia.

Ciclofosfamida (75 a 150 mg/día por vía oral o 0.75 a 1 g/m² de superficie corporal por vía intravenosa). Puede provocar toxicidad gonadal y de médula ósea, así como cistitis hemorrágica. Su principal indicación es la vasculitis reumatoidea.

Metotrexato (7.5 a 15 mg/semana). Se administra cada 12 horas, con incrementos semanales de la dosis. Pueden presentarse hepatotoxicidad y daño a médula ósea.

Sulfasalazina (2 a 4 g/día). Hay riesgo de neuropatía y toxicidad a médula ósea.

Azatioprina (2 mg/kg/día). Puede causar toxicidad medular y gonadal.

Glucocorticoides. En general es preferible evitarlos, ya que producen dependencia y al suspenderse provocan reactivación de la enfermedad. Se indican sólo en periodos breves, en dosis de 5 a 15 mg/día. No obstante, estudios recientes sugieren que también son útiles como tratamiento inicial.

Otras medidas. En casos refractarios o en pacientes que muestran toxicidad a varios inductores pueden emplearse ciclosporina A y combinaciones de diferentes inductores.

Las medidas de terapia física son fundamentales durante toda la evolución del padecimiento. En ocasiones, los pacientes con artritis reumatoidea requieren cirugía ortopédica.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Matteson EL, Cohen MD, Conn DL. Rheumatoid arthritis. Clinical features-systemic involvement. *En:* Klippel JH, Dieppe PA (ed). Rheumatology. 1st ed. London: Mosby, 1994;3.
- Gordon D, Hastings DE. Rheumatoid arthritis. Clinical features, early progressive and late disease. *En:* Klippel JH, Dieppe PA (ed). Rheumatology. 1st ed. London: Mosby, 1994;4.1.
- Utsinger PD, Svaifler N, Erlich GE. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia: JB Lippincot, 1985.
- Wilder RL. Rheumatoid arthritis. Epidemiology, pathology and pathogenesis. *En:* Wilder RL. Primer on the Rheumatic Diseases. Atlanta: Arthritis Foundation, 1993;86.

252 ■ Lupus eritematoso generalizado

C. Raúl Ariza Andraca
Alejandra Florenzano Carda

DEFINICIÓN

El lupus eritematoso generalizado (o sistémico) es una enfermedad inflamatoria multisistémica de causa desconocida, en la cual los autoanticuerpos y complejos inmunitarios lesionan tejidos y células corporales. Puede aparecer a cualquier edad, aunque con frecuencia inicia entre el tercero y el quinto decenios de vida; es más común en la población anglosajona y 90% de los casos se presentan en mujeres.

El lupus eritematoso generalizado es una enfermedad inflamatoria multisistémica de causa desconocida, en la que los autoanticuerpos y los complejos inmunitarios lesionan tejidos y células corporales

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

En el lupus eritematoso generalizado hay una profunda alteración de la inmunorregulación, en la que interactúan factores genéticos, ambientales y hormonales. Entre los factores genéticos que lo predisponen están algunos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad (clases II y III, como C4AQ0, B8, DR3, Dqw2), que se han relacionado con ciertas manifestaciones del trastorno. Además, al parecer hay otros factores de sensibilidad genética (no conocidos del todo, pero independientes del HLA) que participan en la predisposición familiar al lupus eritematoso generalizado.

Entre los factores ambientales que se relacionan con la expresión de la enfermedad están exposición a rayos ultravioleta, teñido del cabello e ingestión de estrógenos. En algunos casos se han encontrado pruebas serológicas y morfológicas de infección por retro virus, y se supone que dicha infección puede producir o precipitar el trastorno. Por otro lado, algunos fármacos pueden inducir una enfermedad semejante al lupus eritematoso generalizado.

En cuanto a factores hormonales, se observan aumento de testosterona y mayor producción de estrógenos-16-alfa hidroxilados. En las etapas de actividad es común detectar hiperprolactinemia.

En pacientes con lupus eritematoso generalizado se detectan diversas alteraciones en el número y función de los linfocitos: el linfocito T no responde de manera adecuada a la estimulación de interleucina-2 para producir citocinas y disminuye la función del

linfocito T supresor (esta última es la alteración distintiva del lupus eritematoso generalizado y quizá la más constante).

Por otro lado, hay estimulación del linfocito B, y como la función de la célula T supresora está disminuida se induce formación de anticuerpos inespecíficos (anti-DNA) y específicos (plaquetas, eritrocitos, linfocitos) que conducen a la formación de complejos inmunitarios; éstos se depositan en diferentes sitios (piel, articulaciones, vasos sanguíneos, sistema nervioso central, glomérulos), que al interactuar con el sistema del complemento ocasionan inflamación y necrosis. Hay suficientes datos experimentales de que en animales genéticamente sensibles, los factores ambientales relacionados con lupus eritematoso generalizado provocan alteraciones en los circuitos inmunorreguladores de los linfocitos, los cuales culminan con generación de autoanticuerpos. También participan en su patogenia diversas moléculas de adherencia, así como citotoxicidad celular mediada por células

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El lupus eritematoso generalizado puede afectar un solo órgano o ser multisistémico; en las etapas de actividad por lo general hay manifestaciones generales como fatiga, fiebre, anorexia y baja de peso.

Síntomas musculoesqueléticos

La mayoría de los pacientes presenta artralgias, mialgias y artritis intermitente

La mayoría de los pacientes presenta artralgias, mialgias y artritis intermitente. Las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia son las interfalángicas proximales, las metacarpofalángicas, los carpos y las rodillas, que a veces cursan con deformidad articular. Puede haber miopatía inflamatoria en los periodos de actividad o miopatía secundaria al tratamiento (glucocorticoides, hipopotasemia, hidroxicloroquina). Los enfermos cursan con nódulos subcutáneos, erosiones óseas y además necrosis isquémica ósea por la terapéutica con esteroides.

Alteraciones mucocutáneas

El lupus discoide se caracteriza por lesiones eritematoescamosas con atrofia central y lesiones activas en la periferia que dejan cicatrices y a menudo se vinculan con telangiectasias

Hay eritema malar en "alas de mariposa" que puede ser sólo macular, o bien inflamatorio con aumento de volumen de la piel, el cual desaparece sin dejar cicatrices. El eritema se exagera con frecuencia por exposición a la luz ultravioleta, por lo que puede desencadenarse erupción maculopapular en áreas expuestas al sol.

El lupus discoide se caracteriza por lesiones eritematoescamosas con atrofia central y lesiones activas en la periferia que dejan cicatrices y a menudo se vinculan con telangiectasias. Las lesiones del lupus discoide se localizan con mayor frecuencia en cara, cráneo y regiones anterosuperiores de tórax y brazos. Estos pacientes suelen presentar fenómeno de Raynaud. El lupus cutáneo subagudo es un subgrupo clínico del lupus eritematoso generalizado que se caracteriza por lesiones cutáneas semejantes a las de la psoriasis; se relaciona con HLA-DR3 y suelen detectarse anticuerpos anti-Ro (SS-A).

Otras lesiones cutáneas del lupus eritematoso generalizado son urticaria, bulas, eritema multiforme, paniculitis ("lupus profundo"), vasculitis, úlceras digitales y necrosis de pulpejos. Hay alopecia difusa o localizada, que coincide con la actividad del trastorno. Con frecuencia se presentan úlceras en mucosas, por lo común en la mucosa oral.

Alteraciones renales

La mayoría de los pacientes con lupus eritematoso generalizado tienen depósitos de inmunoglobulinas en el glomérulo, pero sólo en 50% hay datos de nefropatía o proteinuria

La mayoría de los pacientes con lupus eritematoso generalizado tienen depósitos de inmunoglobulinas en el glomérulo, pero sólo en 50% hay evidencia de nefropatía o proteinuria. El examen general de orina puede revelar leucocituria, cilindruria y protei-

nuria de magnitud variable. Los pacientes con lesiones graves por lo general cursan con títulos altos de anti-DNA, hipocomplementemia y sedimento urinario anormal persistente; en estos sujetos se indica biopsia renal, ya que progresan a insuficiencia renal crónica si no se someten a tratamiento adecuado.

La Organización Mundial de la Salud clasifica la nefropatía lúpica en seis clases, de acuerdo con los cambios que se observan mediante microscopia de luz o inmunofluorescencia y microscopia electrónica (cuadro 252-1).

Además de sus implicaciones terapéuticas, la biopsia renal proporciona datos útiles para el pronóstico que dependen de la calificación de los hallazgos según cambios de la enfermedad en cuanto a actividad en glomérulos y túbulos renales (proliferación, infiltrado leucocitario, necrosis, medias lunas celulares) o cronicidad (esclerosis, atrofia y fibrosis).

Manifestaciones neuropsiquiátricas

El lupus eritematoso generalizado puede afectar cualquier región del sistema nervioso. Los eventos son únicos o múltiples, y con frecuencia coinciden con datos de actividad en otros órganos. La alteración más común consiste en déficit cognoscitivo moderado, pero puede haber convulsiones, psicosis, cefalea, infartos cerebrales y cerebelares, disfunción hipotalámica, *pseudomotor cerebrii*, meningitis aséptica, mielitis transversa, neuritis óptica, parálisis de nervios craneales y neuropatía periférica sensitivomotora. La depresión y la ansiedad son comunes.

El lupus eritematoso generalizado puede afectar cualquier región del sistema nervioso

Manifestaciones cardiopulmonares

La pericarditis es la más común de las alteraciones cardíacas. También pueden ocurrir miocarditis y valvulopatía, ya sea por endocarditis de Liebman-Sacks o por vinculación con síndrome de anticuerpos antifosfolípido. En ocasiones se observan vasculitis coronaria e infarto del miocardio.

La pericarditis es la más común de las alteraciones cardíacas

La pleuritis es la manifestación pulmonar más frecuente. Otras alteraciones son neumonía intersticial, nódulos pulmonares por vasculitis, hipertensión pulmonar, hemorragia intraalveolar masiva y síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda.

Alteraciones hematológicas

Las causas de anemia en el lupus eritematoso generalizado son insuficiencia renal, pérdidas sanguíneas, autoinmunidad y medicamentos; también puede ser secundaria a inflamación crónica (esta última es la más común). La anemia característica de la enfermedad es la hemolítica autoinmunitaria, por anticuerpos contra antígenos del eritrocito; la prueba de Coombs en el suero de estos pacientes con frecuencia resulta positiva.

Las causas de anemia en el lupus eritematoso generalizado son insuficiencia renal, pérdidas sanguíneas, autoinmunidad y medicamentos; también puede ser secundaria a inflamación crónica

Puede presentarse trombocitopenia de magnitud variable, también secundaria a autoanticuerpos, y según la magnitud puede haber síndrome hemorragiparo. La trombocitopenia suele vincularse con anemia hemolítica autoinmunitaria (síndrome de Fisher-Evans) y en ocasiones precede hasta por varios años a un cuadro florido de lupus eritematoso generalizado. Además hay leucopenia y linfocitopenia, que deben relacionarse con médula ósea normal.

Se observan fenómenos trombóticos o hemorrágicos debido a anticuerpos antifosfolípidos (véase el capítulo 257, Anticuerpos antifosfolípidos) o por deficiencia de factores de la coagulación.

Cuadro 252-1. Clasificación de la nefropatía lúpica

Clase I Normal	Clase IV Glomerulonefritis proliferativa difusa
Clase II Alteraciones mesangiales (mesangiopatía)	Clase V Glomerulonefritis membranosa difusa
Clase III Glomerulonefritis proliferativa focal	Clase VI Glomerulonefritis membranosa avanzada

Otras manifestaciones

El lupus eritematoso generalizado puede afectar cualquier órgano del cuerpo humano. En ocasiones hay alteraciones gastrointestinales inespecíficas, pero pueden presentarse cuadros de abdomen agudo, pancreatitis, colecistitis, colitis isquémica, enfermedad inflamatoria intestinal y serositis peritoneal con ascitis o hepatopatía; muchos de estos trastornos resultan de vasculitis.

La afección ocular suele manifestarse por conjuntivitis, episcleritis, xeroftalmía y neuritis óptica. La participación del sistema fagocítico mononuclear se manifiesta clínicamente por adenopatías y esplenomegalia.

LUPUS Y EMBARAZO

En mujeres con lupus eritematoso generalizado la fertilidad es normal, pero los abortos espontáneos y los óbitos ocurren en 30 a 50% de las pacientes, sobre todo en aquellas con anticoagulante tópico o anticuerpos antifosfolípidos.

El embarazo induce actividad del lupus eritematoso generalizado, sobre todo en el primer trimestre y en las primeras seis semanas del puerperio. La mayoría de las pacientes tienen embarazos de término con productos normales; sin embargo, por su mayor morbilidad el embarazo debe considerarse de alto riesgo, por lo que son importantes la vigilancia estrecha materno-fetal y un tratamiento adecuado. La mayoría de los autores aconsejan el uso de glucocorticoides en caso de padecimiento activo.

Excepcionalmente, los hijos de madres con lupus eritematoso generalizado tienen manifestaciones de la enfermedad al nacer. Este trastorno se denomina lupus eritematoso generalizado neonatal y es más frecuente en el sexo femenino; suele ser autolimitado, pero en ocasiones afecta el tejido de conducción cardíaco y provoca diversos grados de bloqueo auriculoventricular. En el suero de las madres de estos niños se detectan anticuerpos anti-Ro.

LUPUS INDUCIDO POR FÁRMACOS

El uso de algunos medicamentos se relaciona en forma directa con las manifestaciones clínicas y serológicas de un síndrome "parecido a lupus". Estos fármacos se dividen en tres categorías: *a)* de asociación definida, como clorpromazina, alfa-metildopa, hidralazina, procainamida e isoniácida; *b)* de asociación probable, como difenilhidantoína, penicilina, quinidina, y *c)* de asociación cuestionable, como sales de oro, antibióticos y griseofulvina.

Las manifestaciones clínicas de estos pacientes son fiebre, serositis y artritis, y las alteraciones más comunes en laboratorio son anemia, leucopenia, anticoagulante hípico, trombocitopenia, crioglobulinas, factor reumatoideo positivo, prueba VDRL falsa positiva y prueba de Coombs directa positiva. Todos los pacientes tienen anticuerpos antinucleares positivos y en más de 90% de los casos hay anticuerpos antihistona, pero no se observa hipocomplementemia ni anticuerpos anti-dsDNA.

El tratamiento consiste en suspender el fármaco relacionado con las manifestaciones, medida que produce mejoría en días o en pocas semanas en la mayoría de los pacientes. En sujetos con síntomas graves se indica tratamiento con glucocorticoides por un período breve (dos a 10 semanas). Es raro que los síntomas clínicos persistan más de seis meses. Los anticuerpos antinucleares pueden permanecer positivos durante años.

CLASIFICACIÓN

Aunque el diagnóstico se fundamenta en bases clínicas relacionadas con la presencia de anticuerpos antinucleares, el American College of Rheumatology propuso en 1982 algunos criterios para clasificar y definir los casos

Aunque el diagnóstico se fundamenta en bases clínicas relacionadas con la presencia de anticuerpos antinucleares, el American College of Rheumatology propuso en 1982 algunos criterios para clasificar y definir los casos (cuadro 252-2).

Cuadro 252-2. Criterios para la clasificación del lupus eritematoso generalizado**Eritema malar*

Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, con tendencia a respetar los pliegues nasogenianos

Eritema discoide

Placas eritematosas levantadas con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular. En las lesiones más antiguas puede haber cicatrización atrófica

Fotosensibilidad

Erupción cutánea como consecuencia de una reacción inesperada a la luz solar

Úlceras orales

Úlceración oral o nasofaríngea, observada por un médico, por lo general indolora

Artritis

Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor (hipersensibilidad), inflamación o derrame

Serositis

Pleuritis: antecedente de dolor pleurítico o frote pleural; evidencia de derrame pleural
Pericarditis comprobada por electrocardiograma, frote o evidencia de derrame pericárdico

Alteración renal

Proteinuria persistente de más de 0.5 g/día o >3+ si no se realiza cuantificación
Cilindros celulares, que pueden ser de eritrocitos, de hemoglobina, granulados, tubulares o mixtos

Alteración neurológica

Convulsiones en ausencia de medicamentos capaces de producirlas o alteraciones metabólicas conocidas, como uremia, cetoacidosis diabética o desequilibrio hidroelectrolítico
Psicosis en ausencia de medicamentos capaces de producirla o alteraciones metabólicas conocidas, como uremia, cetoacidosis diabética o desequilibrio electrolítico

Alteración hematológica

Anemia hemolítica
Leucopenia $<4\ 000/\text{mm}^3$ (total) en dos o más ocasiones
Linfopenia $<1\ 500/\text{mm}^3$ en dos o más ocasiones
Trombocitopenia $<100\ 000/\text{mm}^3$ en ausencia de medicamentos capaces de producirla

Alteración inmunitaria

Células de lupus eritematoso positivas
Anticuerpos contra DNA nativo en títulos anormales
Anti-SM
Prueba VDRL falsa positiva

Anticuerpos antinucleares

Títulos anormales de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia en algún momento, en ausencia de medicamentos que se puedan asociar con síndrome de lupus inducido por fármacos

* La clasificación propuesta se basa en 11 criterios. Para fines de identificación en estudios clínicos, se considera que un paciente tiene lupus eritematoso generalizado cuando presenta cuatro o más de estos criterios en forma seriada o simultánea, durante cualquier intervalo de observación. (Anti-SM, anti-músculo liso.)

PERIODOS DE ACTIVIDAD

Los periodos de actividad del lupus eritematoso generalizado de ordinario se manifiestan por síntomas generales y datos de afección en un órgano específico. No hay consenso sobre la calificación del grado de actividad, pero se ha propuesto un índice (SLEDAI) que pondera las principales manifestaciones de la enfermedad; las de mayor importancia son afecciones al sistema nervioso central y al riñón. También hay algunos instrumentos para valorar daño crónico (SLICC).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En general, el diagnóstico diferencial debe establecerse con enfermedades multisistémicas como endocarditis infecciosa, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario, púrpura trombótica trombocitopénica, vasculitis sistémica y linfomas.

En general, el diagnóstico diferencial debe establecerse con enfermedades multisistémicas como endocarditis infecciosa, infección por VIH, síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario, púrpura trombótica trombocitopénica, vasculitis sistémica y linfomas

TRATAMIENTO

El tratamiento se puede dividir de la siguiente manera: medidas generales y terapéutica farmacológica.

Medidas generales

Incluyen aplicación de cremas de protección solar, evitar la exposición a la luz del sol y prevenir infecciones. Se sugiere control de la natalidad en pacientes con datos de actividad de lupus eritematoso generalizado (sobre todo en las que cursan con nefropatía) hasta que la enfermedad permanezca en remisión cuando menos un año.

Tratamiento farmacológico

Se utilizan medicamentos que suprimen la inflamación o interfieren con la función inmunitaria.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos están indicados para manifestaciones musculoesqueléticas, serositis, fiebre y fatiga, solos o en combinación con dosis bajas de esteroides o antipalúdicos

Están indicados para manifestaciones musculoesqueléticas, serositis, fiebre y fatiga, solos o en combinación con dosis bajas de esteroides o antipalúdicos.

Corticosteroides

La administración de corticosteroides a menudo produce remisión de casi todas las manifestaciones del lupus eritematoso generalizado

El uso de esteroides es variado e incluye preparaciones tópicas para eritema inflamatorio, inyecciones intralesionales para lupus discoide, terapéutica oral en dosis bajas para actividad leve, y en dosis altas o en cargas rápidas intravenosas para manifestaciones graves. La administración de corticosteroides a menudo causa remisión de casi todas las manifestaciones de la enfermedad.

La terapéutica se inicia casi siempre con dosis única diaria que se administra por la mañana. Las manifestaciones leves responden a dosis de prednisona de 0.5 mg/kg/día, en tanto que las graves requieren dosis de 1 mg/kg/día. Los pacientes que no responden a esas dosis de esteroides, que tienen recaídas o desarrollan toxicidad son candidatos a otros esquemas de tratamiento. La metilprednisolona intravenosa en "bolos" es una alternativa a la terapéutica oral con dosis altas de prednisona.

Antipalúdicos

Se utilizan quinacrina (100 mg/día), hidroxicloroquina (200 a 400 mg/día) y cloroquina (250 mg/día), que son útiles en las manifestaciones cutáneas (lupus discoide, eritema e inflamación) y en las articulares. Están contraindicados en el embarazo. Los efectos adversos relacionados con el uso de antipalúdicos incluyen intolerancia gastrointestinal, erupción cutánea, cefalea, psicosis, ataxia, convulsiones, neuromiopatía y toxicidad ocular. Debe efectuarse examen oftalmológico para vigilar la toxicidad ocular antes de iniciar el tratamiento y luego cada seis meses.

Metotrexato

Puede ser una alternativa de los antipalúdicos o de las dosis bajas de esteroides. En dosis de 7.5 a 15 mg/semana es útil para el tratamiento de artritis, serositis, manifestaciones cutáneas y fiebre.

Azatioprina

Se ha informado que la azatioprina en la nefritis lúpica disminuye la proteinuria, mejora y estabiliza la función renal, y disminuye la mortalidad. Los efectos adversos más comunes son intolerancia gastrointestinal y toxicidad en médula ósea.

Ciclofosfamida

Se utiliza en el tratamiento del lupus eritematoso generalizado, ya sea por vía oral (1 a 4 mg/kg/día) o intravenosa (0.5 a 1 g/m² de superficie corporal). En estudios clínicos controlados de pacientes con nefritis lúpica, la ciclofosfamida retardó la progresión de la enfermedad renal, sobre todo en cargas rápidas intravenosas. La ciclofosfamida intravenosa también es útil en alteraciones hematológicas, del sistema nervioso central y vasculares.

La toxicidad por ciclofosfamida incluye náuseas, vómito, alopecia y mayor riesgo de infecciones. Puede generar lesión gonadal y dañar la mucosa vesical, lo que ocasiona cistitis hemorrágica, fibrosis vesical y carcinoma transicional de la vejiga; la causa de estas alteraciones al parecer es la acroleína, un metabolito de la ciclofosfamida. No debe utilizarse durante el embarazo y su empleo debe ser cauteloso en pacientes con leucopenia.

La ciclofosfamida retarda la progresión de la enfermedad renal, sobre todo en cargas rápidas intravenosas

Danazol

Este medicamento es útil en el tratamiento de la trombocitopenia. El embarazo, la galactorrea y el sangrado transvaginal son contraindicaciones absolutas para su empleo.

Otros fármacos

Hay manifestaciones graves de lupus eritematoso generalizado que no responden a dosis altas de esteroides o inmunosupresores. En estos casos se han empleado, con resultados variables, ciclosporina A, inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis.

PRONOSTICO

El pronóstico es incierto, ya que el lupus eritematoso generalizado puede tener un comportamiento relativamente benigno o un curso fulminante que conduce a la muerte en poco tiempo. Los pacientes con afecciones graves del sistema nervioso central o del riñón presentan mayor morbilidad; no obstante, su supervivencia ha mejorado en forma notable durante los últimos años gracias a que en la actualidad hay mejores métodos de diagnóstico y tratamiento.

La muerte de pacientes con lupus eritematoso generalizado por lo general obedece a infección, insuficiencia renal, afección neurológica y aterosclerosis.

El lupus eritematoso generalizado puede tener un comportamiento relativamente benigno o un curso fulminante que conduce a la muerte en poco tiempo

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630.
- Decker JL. The management of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:891.
- Steinberg AD. Systemic lupus erythematosus: NIH conference (pathogenesis). *Ann Intern Med* 1991; 115:548.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271.
- Tozman ECS, Urowitz MB, Gladman DD. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *J Rheumatol* 1980;7:624.

253 ■ Dermatopolimiositis

*Alejandra Florenzano García
C. Raúl Ariza Andraca*

INTRODUCCIÓN

La dermatopolimiositis comprende un grupo heterogéneo de enfermedades musculares adquiridas que se denominan miopatías inflamatorias idiopáticas, caracterizadas por dolor y debilidad simétrica de los músculos proximales, así como inflamación local o difusa del músculo esquelético

El complejo dermatomiositis-polimiositis comprende un grupo heterogéneo de enfermedades musculares adquiridas que se denominan miopatías inflamatorias idiopáticas. Estos trastornos se caracterizan por dolor y debilidad simétrica de los músculos proximales, así como inflamación local o difusa del músculo esquelético, que se acompañan de necrosis de las fibras musculares. Como la afección cutánea puede preceder a la polimiositis o aparecer durante su curso, es preferible englobarlos en una sola entidad, aunque la afección cutánea es lo que caracteriza a la dermatomiositis.

La dermatopolimiositis se encuentra entre las enfermedades menos frecuentes del tejido conjuntivo, con incidencia anual aproximada de cinco casos por millón de habitantes en Estados Unidos. Es más frecuente en mujeres y puede aparecer a cualquier edad, aunque la afección muscular aislada en niños ocurre de manera excepcional.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Al parecer, los principales mecanismos patogénicos implicados son una lesión capilar y un mecanismo de citotoxicidad directa mediada por linfocitos y macrófagos

Se desconocen las causas; en su patogenia intervienen varios procesos autoinmunitarios. Al parecer, los principales mecanismos patogénicos son, por un lado, la lesión capilar, y por el otro un mecanismo de citotoxicidad directa mediada por linfocitos y macrófagos.

Una de las principales lesiones es la vascular, que se observa sobre todo en sujetos con afección cutánea y en casos de miositis vinculados con neumopatía intersticial o neoplasia. La lesión capilar es evidente en estudios de microscopía óptica o electrónica, incluso en estadios tempranos de la enfermedad, y se puede demostrar mediante pruebas de inmunohistoquímica en las que se observa depósito del "complejo de ataque de membrana" del complemento C5b9; esta lesión conduce a inflamación, disminución del número de capilares de cada fibra muscular, y en estadios avanzados a cambios isquémicos y necrosis con microinfartos.

En casos en que sólo hay afección muscular, la lesión vascular no es tan relevante y el mecanismo patogénico básico al parecer es mediado por citotoxicidad directa por linfocitos y macrófagos. En condiciones normales no hay expresión de antígenos de clase I del complejo de histocompatibilidad mayor en la membrana de las células musculares, pero en pacientes con miositis hay expresión de dichos antígenos en el sarcolema de la mayor parte de las células musculares, sobre todo en las que presentan el fenómeno de invasión celular parcial. Estos datos sugieren que en la miositis hay agresión inmunitaria de la célula muscular mediada por linfocitos sensibilizados ante antígenos presentes en la superficie de la célula muscular.

Los factores que conducen a la lesión capilar inicial y a la activación de fenómenos citotóxicos no se conocen bien, aunque la hipótesis de infección viral tiene cada día mayor aceptación. En algunos casos de miositis se ha informado la presencia de formaciones cristalinas que semejan picornavirus, y se ha encontrado RNA del virus Cocksackie B, además de títulos elevados de anticuerpos séricos contra ese virus.

Algunas pruebas señalan que la inmunidad humoral se altera en las miopatías inflamatorias idiopáticas; sin embargo, se desconoce la participación de dichas alteraciones en su patogenia. Se ha demostrado aumento de inmunoglobulinas, y se pueden detectar anticuerpos antimióglobina y anticuerpos antimiosina, pero como también es posible encontrar estos anticuerpos en pacientes con miastenia gravis o distrofia muscular, su relevancia en la patogenia de las miopatías inflamatorias es dudosa, y es probable que su presencia sea sólo un indicador de necrosis muscular de cualquier etiología.

Algunas pruebas señalan que la inmunidad humoral se altera en las miopatías inflamatorias idiopáticas; sin embargo, se desconoce la participación de dichas alteraciones en su patogenia

Los autoanticuerpos que se observan en las miopatías inflamatorias idiopáticas se clasifican en inespecíficos y específicos. En el primer grupo están los anticuerpos antimiosina, anti-U1-RNPn, anti-Ro y anti-La; los anticuerpos específicos de miositis son anti-Mi, anti-Mi2, anti-PM-Scl y anti-Ku. Por otra parte, se ha identificado la presencia de diversos autoanticuerpos específicos de miositis que reaccionan con sintetasas de aminoacil del RNA de transferencia (tRNA); los anticuerpos más representativos de este grupo son los anti-Jol, que se encuentran en 30 a 50% de los pacientes con miositis; son menos frecuentes en sujetos con afección cutánea y no se detectan en pacientes con vinculación de miositis y cáncer ni en la dermatopolimiositis juvenil.

Los factores genéticos desempeñan una función importante de susceptibilidad para el desarrollo de miopatía inflamatoria idiopática. Los haplotipos HLA-B8 y HLA-DR3 son más frecuentes en pacientes de raza blanca con miositis que en la población general, y el desarrollo de anticuerpos contra la sintetasa de aminoacil del tRNA en estos individuos al parecer también es determinado genéticamente. Se ha demostrado que los sujetos que desarrollan anticuerpos anti-Jo no sólo son un grupo de pacientes determinado genéticamente, con alta frecuencia de miositis, enfermedad intersticial pulmonar, artritis y fenómeno de Raynaud, sino que además son adultos jóvenes en quienes los síntomas de miositis inician de manera brusca y por lo general en los primeros seis meses del año; este comienzo estacional contrasta de manera notable con la dermatopolimiositis juvenil que se vincula con el virus *Coxsackie* y que suele presentarse de junio a enero.

CLASIFICACIÓN

Ha habido múltiples intentos de clasificación de las miopatías inflamatorias idiopáticas, y la más aceptada es la de Bohan y Peter, modificada por Whitaker (cuadro 253-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dato clínico predominante es la debilidad proximal simétrica de brazos y piernas, pero es variable en cuanto a inicio, progresión e intensidad. En algunos pacientes los síntomas aparecen en forma súbita, progresan con rapidez y en ocasiones requieren apoyo mecánico ventilatorio. Por lo regular la debilidad se desarrolla de manera insidiosa en meses o años; en algunos pacientes hay exacerbaciones y remisiones espontáneas. Los grupos musculares de la cintura pélvica, escapulares y cervicales son los primeros en sufrir afección, sin que ésta alcance a músculos faciales y oculares. Se afectan también los músculos faríngeos, lo que ocasiona disfagia. En las masas musculares hay dolor a la presión o al movimiento, pero no atrofia, a menos que cursen con evolución prolongada. Por lo general se conservan los reflejos de estiramiento muscular.

Las manifestaciones dermatológicas incluyen coloración violácea y edema de párpados superiores que se denomina "eritema en heliotropo". En las áreas expuestas a luz solar se observa eritema que puede ser en "alas de mariposa"; asimismo, lesión hiperqueratósica, descamativa y de color violáceo en prominencias óseas de las extremidades, que en la superficie dorsal de las articulaciones interfalángicas de las manos recibe el nombre de signo de Gottron. La piel puede mostrar adelgazamiento moteado característico con áreas de hiperpigmentación o hipopigmentación, que se conoce como poikilodermia. Los lechos ungueales muestran con frecuencia crecimiento de la cutícula, eritema periungueal y telangiectasias.

El dato clínico predominante consiste en debilidad proximal simétrica de brazos y piernas, pero es variable en cuanto a inicio, progresión e intensidad

Las manifestaciones dermatológicas incluyen coloración violácea y edema de párpados superiores que se denomina "eritema en heliotropo"

Cuadro 253-1. Clasificación de la dermatopolimiositis

Tipo I	PM idiopática primaria	Tipo V	PM o DM relacionada con otra
Tipo II	DM idiopática primaria	Tipo VI	enfermedad del tejido conjuntivo
Tipo MI	PM o DM vinculada con neoplasia	Tipo VII	Miositis por cuerpos de inclusión
Tipo IV	PM o DM de la infancia		Misceláneas: miositis eosinofílica y miositis nodular localizada

DM, dermatomiositis; PM, polimiositis.

En cerca de 40% de los pacientes puede haber alteraciones cardíacas que incluyen defectos de conducción auriculoventricular, taquiarritmias, daño miocárdico, insuficiencia cardíaca congestiva y a veces cardiomiopatía dilatada.

Puede manifestarse alteración pulmonar que incluye disnea, tos no productiva, neumonía por aspiración e hipoxemia. Esto ocurre en 50% de los pacientes por debilidad primaria de los músculos torácicos, uso de medicamentos que ocasionan neumonitis (p. ej., metotrexato) o enfermedad intersticial pulmonar.

La vinculación de miopatía inflamatoria idiopática y cáncer aún es controvertida. Algunos estudios informan incidencia de 10 a 40%, pero en estudios de casos y controles la incidencia es igual a la esperada en la población general. Esta asociación es más frecuente cuando hay afección cutánea. Las neoplasias más comunes son carcinomas de mama, pulmón, ovario, útero, colon y estómago. Es importante aclarar que la investigación de neoplasia vinculada debe efectuarse en pacientes con afección cutánea y edad mayor de 40 años.

En pacientes con afección cutánea y edad mayor de 40 años debe investigarse la posibilidad de neoplasia vinculada

DIAGNOSTICO

Las pruebas que se requieren para establecer el diagnóstico de dermatomiositis-polimiositis son: a) medición de enzimas musculares séricas; b) electromiografía, y c) biopsia de músculo.

Las enzimas musculares se liberan cuando las fibras musculares se necrosan, y son indicadores de extensión del daño y de actividad. La enzima más sensible es la fracción muscular de la creatinina. Otras enzimas que pueden estar aumentadas son deshidrogenasa láctica, aldolasa y aspartatoaminotransferasa.

Los datos que pueden observarse en la electromiografía son: a) potenciales polifásicos de amplitud pequeña y corta duración de las unidades motoras; b) fibrilaciones espontáneas, ondas máximas positivas en reposo y aumento de la excitación; c) descargas repetitivas anormales y de frecuencia alta, y d) ausencia de neuropatía.

Para establecer el diagnóstico definitivo se debe realizar biopsia muscular, en la que se observa con microscopio de luz un infiltrado de células inflamatorias, fagocitosis, necrosis y regeneración de fibras musculares, así como obliteración capilar y daño endotelial con aumento del tejido conjuntivo. En los casos de afección cutánea predomina el infiltrado inflamatorio perivascular o del tabique interfascicular, en tanto que en la miositis el infiltrado es endomisial. Además, puede observarse hiperplasia endotelial con proliferación tubulorreticular, trombos de fibrina (sobre todo en niños) y obliteración capilar. El fenómeno inflamatorio se relaciona a menudo con necrosis y fagocitosis, lo cual produce microinfartos con atrofia perifascicular. En la polimiositis es frecuente el fenómeno de invasión celular parcial, que se caracteriza por la presencia de células inflamatorias (en general, linfocitos T citotóxicos), por debajo de la membrana basal de células musculares de apariencia normal.

Para establecer el diagnóstico de dermatopolimiositis se requiere medición de enzimas musculares séricas, electromiografía y biopsia de músculo

Diagnóstico diferencial

Las implicaciones pronósticas y terapéuticas de las distintas miopatías inflamatorias idiopáticas obligan a un diagnóstico lo más exacto posible. Las enfermedades más comunes con las que es necesario efectuar diagnóstico diferencial se mencionan en el cuadro 253-2.

TRATAMIENTO

La mayoría de los autores concuerdan en administrar prednisona como medicamento de primera elección. Este fármaco se utiliza de preferencia en dosis única de 1 mg/kg/día durante tres a cuatro semanas, y luego en dosis terciada hasta por 10 semanas; si no hay prueba clínica de actividad se inicia un esquema de reducción de 5 a 10 mg cada tres a cuatro semanas hasta alcanzar la dosis adecuada para mantener al paciente asintomático o con enzimas musculares séricas normales.

La mayoría de los autores concuerdan en administrar prednisona como medicamento de primera elección, de preferencia en dosis única de 1 mg/kg/día durante tres a cuatro semanas

Cuadro 253-2. Enfermedades que pueden confundirse con dermatopolimiositis

Polimialgia reumática	Miopatías tóxicas: alcohol, corticosteroides,
Miopatías endocrinas (hipotiroidismo)	D-penicilamina, cimetidina, cloroquina,
Miopatía necrosante asociada a cáncer	clofibrato, emetina y colchicina
Miopatías mitocondriales	Síndrome de mialgia-eosinofilia
Miopatía relacionada con VIH	Enfermedad de McArdle y otras miopatías
(tratamiento con zidovudina o sin ella)	metabólicas
Síndrome de fatiga crónica	Distrofias musculares

Se considera fracaso terapéutico cuando los glucocorticoides no producen beneficios objetivos después de tres meses de tratamiento en dosis altas (prednisona, 1 mg/kg/día), por lo que se recomienda emplear otro inmunosupresor, de preferencia metotrexato (7.5 a 15 mg/semana) o azatioprina (3 mg/kg/día durante cuatro a seis meses). Aunque hay algunos informes de efectos benéficos, la respuesta a ciclofosfamida, ciclosporina A o plasmaféresis en general es mala. La terapéutica con dosis altas de inmunoglobulinas por vía intravenosa es promisorio. Además, debe instituirse en forma temprana un programa de terapéutica física para preservar, rehabilitar y prevenir la función muscular.

Se considera fracaso terapéutico cuando los glucocorticoides no producen beneficios objetivos después de tres meses en dosis altas, por lo que se recomienda emplear otro inmunosupresor, de preferencia metotrexato o azatioprina durante cuatro a seis meses

PRONOSTICO

Los factores adversos para el pronóstico son sexo femenino, raza negra e inicio de la dermatopolimiositis después de los 45 años de edad. Se sabe que los pacientes que cursan con anticuerpos anti-Ku tienen mejor pronóstico. La causa principal de muerte es la afección cardiopulmonar. La tasa de supervivencia acumulada a seis o siete años varía de 70 a 80 por ciento.

Los factores adversos para el pronóstico son sexo femenino, raza negra e inicio de la dermatopolimiositis después de los 45 años de edad

LECTURAS RECOMENDADAS

- Arnett FC, Hirsch TJ. The Jo-1 antibody system in myositis: relationships to clinical features and HLA. *J Rheumatol* 1981;8:925.
- Leff RL, Burges SH. Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathy: a distinct clinical onset in patients with anti Jo-1 antibodies. *Arthritis Rheum* 1988;31(supl):S121.
- Marinos L, Dalakas J. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991;325(21):1487.
- Miller FW, Biswas T. Anti Jo-1 antibodies are isotype restricted and their levels correlate with myositis disease activity. *Arthritis Rheum* 1988;31(supl):S121.
- Plotz PH. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis and related disorders. *Ann Intern Med* 1989;111:143.
- Sigurgeirsson B, Lindelof B. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. *N Engl J Med* 1992;326:363.

254 ■ Esclerosis sistémica

Olga L. Vera Lastra

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (o generalizada) es un padecimiento del tejido conjuntivo que afecta sobre todo la piel y algunos órganos internos. Su característica principal consiste

La característica principal de la esclerosis sistémica es la excesiva producción de colágena

en excesiva producción de colágena. Se manifiesta con frecuencia entre los 30 y los 50 años de edad, con relación de mujer:varón de 4:1, prevalencia de 10 a 20/100 000 habitantes e incidencia anual en Estados Unidos de uno a dos casos nuevos por 100 000 habitantes.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se desconoce la etiología de este trastorno; no obstante, se considera que participan factores genéticos, ya que se ha encontrado relación con algunos antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor, como HLA-DR1, DR5 y B8. También se ha relacionado con factores ambientales, como exposición a ciertas sustancias químicas (cloruro de polivinilo, resinas epóxicas, tricloroetileno), implantes mamarios de silicón, bleomicina, pentazocina e incluso ingestión del aceite adulterado que en 1981 dio lugar en España al "síndrome de aceite tóxico".

Tampoco se ha esclarecido por completo la patogenia. A continuación se exponen algunas teorías mediante las cuales se intenta explicar los mecanismos de lesión tisular.

Lesión vascular

La lesión característica de la esclerosis sistémica consiste en proliferación de la íntima y fibrosis de la adventicia de los pequeños vasos, de los capilares de la piel y órganos afectados. Se piensa que la lesión vascular ocurre por daño endotelial con aumento de permeabilidad, proliferación endotelial, obliteración de los vasos y activación de los fibroblastos. Para explicar el daño endotelial se proponen mecanismos como presencia de factor citotóxico para células endoteliales y citotoxicidad dependiente de anticuerpos y anticuerpos antiendoteliales. Como resultado del daño endotelial se encuentran valores elevados de factores de la coagulación (p. ej., factor de von Willebrand, factor VIII y factor activador del plasminógeno).

Lesión fibrótica

En biopsias de piel es frecuente encontrar depósitos de colágena, fibronectina y glucosaminoglucanos. Se observa aumento de la síntesis de colágena, así como valores altos de fibronectina y de RNA mensajero para colágena tipos I, II, IV y VI. En cultivo de tejidos los fibroblastos expresan actividad después de ser estimulados con factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF) y con factor de transformación del crecimiento beta (*beta-transforming growth factor*, (3-TGF); se considera que esta última citocina es el factor soluble más importante en la activación del fibroblasto. Otras citocinas que participan en la patogenia son las interleucinas 1 y 2, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma.

Alteraciones inmunológicas

Inmunidad humoral

Cerca de 95% de los pacientes tienen anticuerpos antinucleares con patrón nucleolar homogéneo

En sujetos con esclerosis sistémica se han encontrado anomalías serológicas inespecíficas, como hipergammaglobulinemia, factor reumatoideo y algunos autoanticuerpos. Cerca de 95 % de los pacientes tienen anticuerpos antinucleares con patrón nucleolar homogéneo. También se han identificado otros autoanticuerpos, como los anticuerpos anticentrómeros presentes en 60 a 90% de las formas limitadas de esclerosis sistémica; p. ej., el síndrome CREST (calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud, endurecimiento esofágico, esclerodactilia y telangiectasia), y los anticuerpos antitropoisomerasa (SC1-70); sin embargo, no se sabe con exactitud cómo participan estos anticuerpos en la patogenia de la enfermedad.

Inmunidad celular

En las lesiones iniciales hay infiltrado de células mononucleares a nivel perivascular y en la dermis, que en su mayor parte corresponden a linfocitos T CD4+. También se ha demostrado aumento de los niveles de interleucina-2 y sus receptores; esta última puede transformar las células asesinas naturales en células asesinas activadas por linfocinas que participan en el mecanismo de daño tisular.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La fibrosis es la característica histológica principal. El depósito de colágena y otras sustancias extracelulares en la dermis se acompaña de adelgazamiento de la epidermis y atrofia de los anexos. En las fases iniciales es frecuente el infiltrado celular de monocitos y linfocitos en la dermis, que en fases tardías puede ser acelular. La afección microvascular es difusa y los grandes vasos muestran hiperplasia de la íntima, lo que disminuye la luz y puede causar su obliteración. El depósito de colágena y la lesión vascular ocurren en los órganos que sufren daño con mayor frecuencia, como esófago, intestino, pulmón y corazón. La lesión fundamental en el riñón es la vascular.

El depósito de colágena y la lesión vascular ocurren en los órganos que sufren daño con mayor frecuencia, como esófago, intestino, pulmón y corazón; la lesión fundamental en el riñón es la vascular

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Según el grado y extensión de la afección cutánea, la esclerosis sistémica puede clasificarse en: a) esclerosis sistémica difusa, que afecta la piel de la cara y el tronco, y b) esclerosis sistémica limitada, en que la lesión de la piel es distal, sobre todo en dedos y cara. A esta última variante corresponde el síndrome CREST. Con frecuencia, los primeros síntomas son el fenómeno de Raynaud, edema de las manos y poliartralgias; el endurecimiento de la piel ocurre más tarde. El fenómeno de Raynaud es una de las manifestaciones más tempranas de la enfermedad, y puede anteceder por años al resto de las manifestaciones clínicas. Se encuentra además infarto de los pulpejos que provoca cicatrices digitales, úlceras o gangrena. En la forma limitada siempre hay fenómeno de Raynaud.

Los primeros síntomas son fenómeno de Raynaud, edema de las manos y poliartralgias; el endurecimiento de la piel aparece más tarde

El edema simétrico y bilateral de las manos es una manifestación temprana de esclerosis sistémica; después lo reemplaza la esclerosis de la piel; además hay piel brillante, hiperpigmentada o hipopigmentada, y pérdida de los anexos. Otras alteraciones dérmicas son telangiectasias y calcinosis.

Hay piel brillante, hiperpigmentada o hipopigmentada, y pérdida de los anexos; otras alteraciones dérmicas son telangiectasias y calcinosis

Hay poliartralgias de pequeñas y grandes articulaciones. La artritis es poco frecuente. Ocurre afección tendinosa que puede dar lugar a contracturas de los dedos en flexión. La resorción ósea distal (por hipovascularidad) puede semejarse a artritis mutilante. Tal vez ocurra atrofia muscular por falta de movilidad articular resultante de la fibrosis cutánea y de los tendones; también puede haber debilidad muscular leve con mínimo incremento de las enzimas musculares.

La afección esofágica distal es la manifestación más frecuente; hay disfagia a sólidos, reflujo gastroesofágico y esofagitis péptica, que se pueden complicar con úlceras, estenosis y esófago de Barret. También es frecuente la afección del duodeno y los pacientes pueden referir dolor y distensión abdominal. Se ha encontrado hipomotilidad del yeyuno y del íleo por pérdida del músculo liso y sustitución de la submucosa con tejido fibroso. Puede ocurrir diarrea por sobrecrecimiento bacteriano intestinal; la causa menos frecuente es el síndrome de absorción intestinal deficiente. En el colon hay divertículos e hipomotilidad que provocan estreñimiento crónico.

La mayoría de los pacientes presentan manifestaciones clínicas y radiográficas pulmonares que se caracterizan por fibrosis intersticial condicionante de disnea y restricción pulmonar. Un pequeño porcentaje de pacientes puede cursar con hipertensión pulmonar.

Es frecuente la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, por lo regular asintomática. Los pacientes cursan con arritmias supraventriculares y ventriculares, trastornos de conducción y muerte súbita. El derrame pericárdico es raro; hay fibrosis miocárdica en parches hasta en 80% de los casos. La lesión miocárdica es un factor determinante para la supervivencia de estos enfermos.

La lesión miocárdica es un factor determinante en la supervivencia de la esclerosis sistémica

La afección renal puede manifestarse como insuficiencia renal aguda con hiperazotemia, microhematuria, proteinuria e hipertensión arterial grave; también se presentan hiperreninemia y anemia hemolítica microangiopática, insuficiencia cardíaca y encefalopatía. A este cuadro se le conoce como "crisis renal de la esclerosis sistémica", y antes de que se emplearan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina era causa frecuente de muerte. Hay afección tubulointersticial y pueden ocurrir alteraciones funcionales de los túbulos renales (acidosis tubular renal).

En 30% de los casos aparece síndrome de Sjögren por infiltración linfocitaria y fibrosis de las glándulas salivales; hay alteraciones endocrinas por hipotiroidismo secundario a la fibrosis de la glándula tiroides. La cirrosis biliar se relaciona con el síndrome CREST. Las manifestaciones del sistema nervioso son síndrome del túnel del carpo, neuropatía sensitiva del trigémino y disfunción autonómica.

DIAGNOSTICO

Para clasificar y definir los casos de esclerosis sistémica, el American College of Rheumatology propuso los criterios diagnósticos que se anotan en el cuadro 254-1.

PRONOSTICO

La supervivencia es cercana a 10 años después del diagnóstico.

TRATAMIENTO

Incluye medicamentos que inhiben la sobreproducción de colágena, además de medidas sintomáticas que dependen de los órganos afectados. La D-penicilamina interfiere con el entrecruzamiento intermolecular de la colágena; es el fármaco que más se utiliza y hay estudios retrospectivos que demuestran mejoría de la esclerosis cutánea con dosis de 750 a 1 000 mg/día.

Se han empleado numerosos medicamentos con resultados controvertidos, como colchicina, ciclofenil, dimetilsulfóxido, y recientemente interferón gamma y ciclosporina. Los esteroides se indican en la fase inicial o edematosa del padecimiento en dosis de 1 mg/kg/día. En el fenómeno de Raynaud se recomienda el uso de vasodilatadores (véase el capítulo 247). Los bloqueadores H₂ y el omeprazol pueden mejorar las manifestaciones esofagogástricas; en el reflujo gastroesofágico se indican medidas higiénicas y dietéticas, así como administración de medicamentos procinéticos (metoclopramida y cisaprida). En casos de estenosis esofágica se recomiendan dilataciones esofágicas. Cuando hay trastornos intestinales, como diarrea por sobrecrecimiento bacteriano, son de utilidad los antibióticos como metronidazol, tetraciclinas y quinolonas.

Para tratar la fibrosis pulmonar se han administrado pulsos mensuales de ciclofosfamida con resultados variables. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se utilizan en episodios de crisis renal. Para la profilaxia de la calcinosis se ha empleado warfarina. En casos de calcinosis extensa se recomienda resección quirúrgica.

Cuadro 254-1. Criterios para el diagnóstico de esclerosis sistémica*

Criterios mayores	Criterios menores
• Esclerodermia proximal • Endurecimiento y engrasamiento de la piel de los dedos y de la piel proximal de las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas • Afección de la extremidad completa, cara o tronco	• Esclerodactilia; alteraciones dérmicas limitadas a los dedos • Cicatrices pequeñas o pérdida de tejidos en pulpejos • Fibrosis pulmonar bibasal

* Se requiere un criterio mayor y dos menores para establecer el diagnóstico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Kahaleh MB. Vascular disease in scleroderma endothelial T lymphocyte-fibroblast interactions. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:53.
- Reimer G. Autoantibodies against nuclear, nucleolar and mitochondrial antigens in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:160.
- Seibold JR. Clinical features. *En: Klippel JH, Dieppe PA (ed). Rheumatology*. 1st ed. London: Mosby, 1994.
- Smith EA, Le Roy EC. Etiology and pathogenesis of systemic sclerosis. *En: Klippel JH, Dieppe PA (ed). Rheumatology*. 1st ed. London: Mosby, 1994.
- Steen VD, et al. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:1-10.
- Steen VD. Management of systemic sclerosis. *En: Klippel JH, Dieppe PA (ed). Rheumatology*. 1st ed. London: Mosby, 1994.

255 ■ Síndromes de sobreposición

Felipe Iniestra Flores
C. Raúl Ariza Andraca

DEFINICIÓN

Hay un grupo de pacientes que presenta manifestaciones clínicas y serológicas características de varias enfermedades del tejido conjuntivo. Las entidades que suelen vincularse, y que reciben el nombre genérico de síndrome de sobreposición, son lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoidea, dermatopolimiositis, esclerosis sistémica progresiva, síndrome de Sjögren y vasculitis sistémicas. En estos casos suele haber criterios de diagnóstico de más de un padecimiento, sólo que el curso clínico y serológico es distinto al de los mismos trastornos cuando se presentan en forma independiente.

Con fundamento en datos clínicos se han establecido los siguientes síndromes de sobreposición: *a)* esclerosis sistémica y dermatomiositis (esclerodermia-dermatomiositis); *b)* artritis reumatoidea-esclerodermia; *c)* esclerodermia-lupus eritematoso generalizado; *d)* esclerodermia-lupus eritematoso generalizado-polimiositis (enfermedad mixta del tejido conjuntivo); *e)* lupus eritematoso generalizado-polimiositis, y *f)* artritis reumatoidea-lupus eritematoso generalizado (rupus).

Los marcadores serológicos que distinguen a estas entidades patológicas son: *a)* anticuerpo antirribonucleoproteína (anti-UI-RNP) en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo; *b)* anticuerpo anti-La (SS-B) en sobreposición de lupus eritematoso generalizado y síndrome de Sjögren, y *c)* anticuerpo antinucleolar (PM-Scl) en la asociación esclerodermia-dermatomiositis-polimiositis.

Hay un grupo de pacientes que presenta manifestaciones clínicas y serológicas características de varias enfermedades del tejido conjuntivo

Según datos clínicos, se han establecido diversos síndromes de sobreposición, entre ellos esclerosis sistémica y dermatomiositis; artritis reumatoidea-esclerodermia; esclerodermia-lupus eritematoso generalizado y otros más

PATOGENIA

Se desconoce la patogenia, pero hay indicios de que participan varios de los mecanismos autoinmunitarios de los padecimientos vinculados. El más conspicuo de estos trastornos es la enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

En este trastorno coexisten manifestaciones clínicas de lupus eritematoso generalizado, esclerosis sistémica y dermatomiositis, vinculadas con títulos altos de anti-UI-RNP.

En la enfermedad mixta del tejido conjuntivo coexisten manifestaciones clínicas de lupus eritematoso generalizado, esclerosis sistémica y dermatomiositis, vinculadas con títulos altos de anti-UI-RNP

Como el marcador serológico de la enfermedad no está al alcance de todos los laboratorios clínicos, se carece de estudios de prevalencia; sin embargo, informes efectuados en Estados Unidos señalan que hay 10 casos/100 000 habitantes. Es más común en mujeres, puede presentarse a cualquier edad, aunque su inicio más frecuente es en el cuarto decenio de vida, y en general es uno de los padecimientos reumatológicos de menor prevalencia.

Patogenia

Se ha supuesto que los antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor DR4 y DR1 predisponen a la enfermedad; sin embargo, los datos no han sido constantes. Al parecer, en la patogenia participan alteraciones de la inmunidad humoral y de la respuesta inmunitaria mediada por células. Se ha observado que sujetos con este trastorno mixto presentan defectos en la producción de linfocitos T y en la respuesta de éstos a diversas citocinas (interleucinas 1 y 2).

Por otra parte, se encuentran trastornos de las células asesinas naturales y hay algunas pruebas de que los anticuerpos anti-RNP penetran al interior de la célula T supresora a través de los receptores Fe específicos, lo que induce su destrucción. Se desconoce el mecanismo activador de la producción de anticuerpos anti-RNP.

Manifestaciones clínicas

El fenómeno de Raynaud con edema de las manos puede preceder varios años a la enfermedad

Los datos clínicos más comunes de la enfermedad son artralgias y artritis sin características especiales y que pueden afectar cualquier articulación. El fenómeno de Raynaud con edema de las manos puede preceder varios años a la enfermedad. Los pacientes pueden cursar con hipomotilidad esofágica, enfermedad intersticial pulmonar, miositis, queratoconjuntivitis sicca, xerostomía, esclerodactilia, esclerodermia, calcinosis, telangiectasias, fotosensibilidad, eritema palpebral en heliotropo y signo de Gottron. Con menor frecuencia hay síndrome febril de origen oscuro, serositis, hepatosplenomegalia, y rara vez síndrome de absorción intestinal deficiente y abdomen agudo por vasculitis.

La afección del sistema nervioso central se caracteriza por neuropatía de nervios craneales y periféricos. También se han descrito síndromes demenciales, crisis convulsivas, ataxia cerebelosa, mielitis transversa y enfermedad vascular cerebral.

Puede haber una diversidad de lesiones glomerulares, aunque la más común es la glomerulonefritis membranosa.

Diagnóstico

Las anormalidades que pueden detectarse en laboratorio son leucopenia, trombocitopenia, velocidad de sedimentación globular acelerada, aumento de inmunoglobulina G, factor reumatoideo positivo (en 70% de los casos) y aumento de creatíncinasa, deshidrogenasa láctica y aspartato aminotransferasa. Puede haber proteinuria y hematuria, con disminución en la función renal o sin ella.

A diferencia de lo que ocurre en el lupus eritematoso generalizado, los anticuerpos antinucleares, anti-DNA y anti-SM, son negativos y el complemento sérico es normal

A diferencia de lo que ocurre en el lupus eritematoso generalizado, los anticuerpos antinucleares, anti-DNA y anti-SM (anti-músculo liso; *anti-smooth muscle*) son negativos y el complemento sérico es normal.

Los criterios para establecer el diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conjuntivo se anotan en el cuadro 255-1.

Tratamiento

En la actualidad no hay estudios de laboratorio para vigilar la actividad y progresión de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Algunas investigaciones sugieren que la determinación de anticuerpos anti-UI-RNP mediante la prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzimas (ELISA) cuantitativa podría servir para valorar la actividad, igual que

Cuadro 255-1. Criterios para el diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conjuntivo*

Serológicos	Clínicos
Anti-RNP por hemaglutinación En títulos >1:1 600	Edema de las manos Sinovitis Miositis Fenómeno de Raynaud Acrosclerosis

* Para establecer el diagnóstico se requiere la presencia de los criterios serológicos y al menos tres criterios clínicos (cuando hay edema, fenómeno de Raynaud y acrosclerosis se requieren cuatro criterios clínicos).

la disminución de la cuenta total de linfocitos y el incremento de la velocidad de sedimentación globular. Se sugiere efectuar con cierta periodicidad estudios de autoanticuerpos que incluyan anti-SM y anti-DNA de doble cadena.

El uso de fármacos en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo depende de la sintomatología del órgano afectado. Alrededor de 33% de los pacientes responde de manera exclusiva al manejo con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. El fenómeno de Raynaud tiene la característica de no responder a esteroides, por lo que su manejo es convencional. Las lesiones cutáneas similares a las del lupus eritematoso generalizado y la artritis reumatoidea se tratan con antipalúdicos (como hidroxiquina). Las dosis bajas de esteroides son útiles para mejorar el edema cutáneo, la artritis y la pleuritis; las dosis altas (prednisona, 1 mg/kg/día) se indican en la enfermedad sistémica grave (vasculitis, miositis y alveolitis fibrosa).

Los inmunosupresores se utilizan para inducir remisión y disminuir los efectos secundarios de los esteroides; sus principales indicaciones son alveolitis fibrosa, vasculitis sistémica y glomerulonefritis. La ciclofosfamida es el fármaco más utilizado; puede administrarse por vía oral o intravenosa cada dos a cuatro semanas. También se usa azatioprina para disminuir los efectos colaterales de los esteroides y como terapéutica de mantenimiento en dosis de 2 mg/kg/día.

Las dosis bajas de esteroides son útiles para mejorar el edema cutáneo, la artritis y la pleuritis; las dosis altas se indican en la enfermedad sistémica grave

LECTURAS RECOMENDADAS

- De Clerk LS, Meijers KA, Cats A. Is MCTD a distinct entity? Comparison of clinical laboratory finding in MCTD, SLp, PSS, and RA patients. *Clin Rheumatol* 1989;8:29.
- Sharp GC, Irwin WS, Tan EM. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to extractable nuclear antigen. *Am J Med* 1972;52:148.

256 ■ Artritis reactiva

Alberto C. Frati Munari
C. Raúl Ariza Andraca

DEFINICIÓN

Se llama artritis reactiva a la inflamación articular que ocurre como complicación de infección en otra parte del organismo. Aunque diversas infecciones pueden corresponder a esta definición, hay dos padecimientos con cuadro clínico distintivo: el síndrome de Reiter (que en los últimos años se ha denominado "artritis reactiva") y la fiebre reumática.

Se llama artritis reactiva a la inflamación articular que ocurre como complicación de infección en otra parte del organismo

SÍNDROME DE REITER

Introducción

El síndrome de Reiter es una espondiloartropatía secundaria a infección intestinal o urogenital; es más frecuente en adultos jóvenes del sexo masculino con HLA-B27 positivo

La característica del síndrome de Reiter es la espondiloartropatía secundaria a infección intestinal o urogenital. En 60 a 85% de los pacientes se encuentra HLA-B27 positivo. Ocurre con mayor frecuencia entre los 20 y los 40 años de edad, pero puede presentarse en niños. Es más común en familias con espondilitis anquilosante, en varones y en algunos grupos étnicos.

Etiología

Se ha observado la aparición de síndrome de Reiter después de enteritis por *Shigella* (sobre todo *S. flexneri*), *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Brucella*, *Yersinia pseudotuberculosis* y *Clostridium difficile*, y después de infecciones urogenitales por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* y *Streptococcus pyo genes*.

Patogenia

Los pacientes que desarrollan artritis reactiva a estas infecciones tienen respuesta inmunitaria más prolongada que la población general, y presentan complejos inmunitarios circulantes. Se han encontrado antígenos bacterianos en la sinovial que cruzan con algunos determinantes antigénicos de HLA-B27, linfocitos T CD4+ activados y linfocitos T con actividad citolítica para células infectadas con la bacteria. Desde el punto de vista histológico se observa sinovitis, y con frecuencia entesitis.

Manifestaciones clínicas

El síndrome de Reiter aparece una a cuatro semanas después de la infección; se inicia con monoartritis y luego se presenta inflamación de otras articulaciones en forma simétrica

Una a cuatro semanas después de la infección aparece monoartritis, luego inflamación de otras articulaciones en forma simétrica. Afecta rodillas, tarso, articulaciones metatarsofalángeas, caderas, codos y muñecas. Con frecuencia hay sacroileítis asimétrica y dolor lumbar (espondilitis). Las manifestaciones extraarticulares son "dactilitis" (dedo en salchicha, como en la psoriasis), tendinitis, fascitis, uretritis, prostatitis, cervicitis o salpingitis (con frecuencia estériles), conjuntivitis, uveítis anterior, "queratodermiablenorrágica", sobre todo en palmas de las manos y plantas de los pies (vesículas, hiperqueratosis en placas), onicólisis, balanitis circinada, trastornos de la conducción cardíaca, insuficiencia aórtica, neuropatía y rara vez infiltrados pulmonares y derrame pleural.

Auxiliares de diagnóstico

El cultivo de líquido sinovial es negativo. Se pueden observar inclusiones bacterianas sinoviales. En casos secundarios a infección urogenital debe buscarse *Chlamydia trachomatis*

Los exámenes de laboratorio muestran sedimentación globular acelerada y aumento de polimorfonucleares en líquido sinovial. El cultivo de este líquido es negativo, pero en algunos casos se han aislado bacterias con técnica de PCR. Se pueden observar inclusiones bacterianas sinoviales y se han encontrado anti genos bacterianos. En todos los sujetos con manifestaciones urogenitales debe buscarse *Chlamydia trachomatis*.

En casos crónicos, las radiografías pueden mostrar periostitis en sitios de inserción de ligamentos con formación de hueso nuevo. El cuadro dura varias semanas o meses y con frecuencia (50% de los enfermos) hay recidivas; 25% de los pacientes quedan con alguna incapacidad, y muchos continúan con artralgias leves o talalgia.

Tratamiento

Consiste en indometacina u otros antiinflamatorios no esteroideos. Se aconseja tratamiento antimicrobiano si se aísla la bacteria. Algunos casos de escasa respuesta al tratamiento habitual mejoran con azatioprina y metotrexato.

FIEBRE REUMÁTICA

Definición y etiología

La fiebre reumática resulta de infección previa por estreptococos del grupo A. Aunque no se conoce del todo su mecanismo patogénico, la causa infecciosa se apoya en: a) relación estrecha entre infección faríngea por estreptococo y fiebre reumática; b) vinculación entre reinfección y recurrencias de fiebre reumática, y c) tanto la fiebre reumática como sus recaídas pueden evitarse con antimicrobianos. No todas las cepas de *Streptococcus pyogenes* del grupo A causan fiebre reumática; sólo lo hacen algunos serotipos con grandes cápsulas y ricos en proteína M, características que dificultan la fagocitosis y facilitan una respuesta inmunitaria amplia. Sólo 3% de las faringitis epidémicas por estreptococos provocan fiebre reumática, pero en el paciente que ya ha sufrido un primer episodio puede haber reincidencia de fiebre reumática en 10 a 15% de los casos. El factor predisponente más importante es el hacinamiento.

La fiebre reumática ocurre con mayor frecuencia en niños de cinco a 15 años de edad. Puede afectar al adulto joven, pero el primer brote es excepcional después de los 30 años de edad; sin embargo, pueden observarse recaídas.

La fiebre reumática ocurre con mayor frecuencia entre los siete y los 15 años de edad; puede afectar al adulto joven, pero la ocurrencia del primer brote después de los 30 años es excepcional

Manifestaciones clínicas

Dos o tres semanas después de la infección aparecen en forma aguda todas o algunas de las siguientes manifestaciones: fiebre, artritis, carditis, nódulos subcutáneos, eritema marginado, corea, dolor abdominal y epistaxis. La artritis es una poliartritis migratoria y delitesciente; afecta varias articulaciones grandes y en ocasiones pequeñas (aparece en una y cambia de un sitio a otro después de dos a tres días sin dejar alteraciones en la articulación previa). La carditis es pancarditis, ya que puede causar pericarditis (dolor precordial, frote o derrame pericárdico), miocarditis (taquicardia, arritmias, galope, insuficiencia cardíaca) o endocarditis (soplos valvulares). Los nódulos subcutáneos son del tamaño de un chícharo e indoloros; se observan en las superficies extensoras de manos, pies, codos, rodillas, cráneo, escápulas y columna vertebral. El eritema marginado tiene forma de anillos rosados; predomina en el tronco y dura algunos días. La corea de Sydenham inicia de manera paulatina; se caracteriza por movimientos amplos, irregulares, no intencionales, de las extremidades, el cuello y el tronco, con gesticulaciones e inestabilidad emocional.

La artritis es una poliartritis migratoria y delitesciente; afecta varias articulaciones grandes y ocasionalmente las pequeñas; aparece en una, y después de dos o tres días cambia a otra sin dejar secuelas en la primera

En 80% de los casos el cuadro remite en cinco semanas, pero puede durar hasta seis meses. La presencia de secuelas valvulares cardíacas no es obligada; si no se observan en los primeros seis meses, es probable que el paciente no sufra valvulopatía.

Diagnóstico

Ningún dato establece por sí solo el diagnóstico, por lo que se requiere un conjunto de manifestaciones para diagnosticar fiebre reumática con cierta seguridad (cuadro 256-1). La carditis es uno de los datos más sólidos; la simple taquicardia o las alteraciones electrocardiográficas no son suficientes (cuadro 256-2).

Cuadro 256-1. Criterios de Jones (revisados) para el diagnóstico de fiebre reumática*

Mayores	Menores	Mayores	Menores
Carditis	Fiebre	Nódulos subcutáneos	VSC acelerada o PCR +
Poliartritis	Artralgias		PR largo en el
Corea	Fiebre reumática previa o		electrocardiograma
Eritema marginado	Valvulopatía reumática previa		

*Dos criterios mayores más uno menor, o dos menores más uno mayor, establecen el diagnóstico si hay evidencia de infección estreptocócica previa. (VSC, velocidad de sedimentación globular; PCR, proteína C reactiva.)

Cuadro 256-2. Criterios diagnósticos de carditis reumática

Aparición de soplos nuevos o cambio en las características de los previos
Aumento del tamaño cardíaco en radiografías
Frote pericárdico o derrame pericárdico en ecocardiograma
Signos de insuficiencia cardíaca

En todos los casos se requieren pruebas de infección estreptocócica reciente, como antiestreptolisinas O >250 U Todd u otro anticuerpo, o cultivo de exudado faríngeo con estreptococo. Cuando sólo hay corea se diagnostica "corea pura".

Tratamiento

La finalidad del tratamiento consiste en:

- Erradicación del estreptococo con penicilina procaínica (800 000 U/día, por diez días) o penicilina benzatínica (1.2 millones U en aplicación única). Si hay alergia a penicilina, la eritromicina es buena alternativa.
- Ácido acetilsalicílico (100 mg/kg de peso/día en niños, 6 g/día en adultos). Si hay carditis que no se resuelve con ácido acetilsalicílico, está indicada la prednisona (60 a 120 mg/día).
- Si hay insuficiencia cardíaca se añade digital.

La corea se trata con fenotiacínicos o diazepam. En la profilaxis de reinfección estreptocócica, además de las medidas higiénicas se aconseja administrar penicilina benzatínica en dosis de 1.2 millones de U cada mes al menos durante cinco años en adultos; la terapéutica en niños se continúa cuando menos hasta los 18 años de edad.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Frati Munari A. Artritis reactivas. *En*: Lavallo C, Bravo G, Miranda J (ed). Reumatología Clínica. 2a. ed. México: Limusa, 1990;273.
- Frati Munari A. Fiebre reumática. *En*: Lavallo C, Bravo G, Miranda J (ed). Reumatología Clínica. 2a. ed. México: Limusa, 1990;471.
- Hermann E, Meyer zum Büschenfelde KH. Specific immune responses' to aetiological exogenous agents in reactive arthritis and other spondyloarthropathies. *Rheum Europe (EULAR)* 1995;25(supl 2): 251.
- Toivanen P, Toivanen A. Bacterial or reactive arthritis? *Rheum Europe (EULAR)* 1995;24(supl 2):253.

257 ■ Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

C. Raúl Ariza Andraca
Alberto C. Frati Munari

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo de autoanticuerpos que se dirigen contra una amplia gama de fosfolípidos, por lo general con carga negativa. Su presencia en el suero del hombre se relaciona con diversos trastornos vasculares que se conocen en forma genérica como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Los sucesos que precedieron a la integración del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos son: a) detección de reacciones serológicas falsas positivas en algunos pacientes con enfermedades autoinmunitarias, sobre todo lupus eritematoso generalizado; b) descubrimiento de un inhibidor de la coagulación ("anticoagulante lúpico") en sujetos con lupus eritematoso generalizado; c) asociación paradójica de anticoagulante lúpico con eventos trombóticos; d) vinculación de anticoagulante lúpico y reacciones serológicas falsas positivas con abortos espontáneos y pérdida fetal recurrente; e) demostración, mediante anticuerpos monoclonales, de que los anticuerpos antifosfolípidos se dirigen contra fosfolípidos con carga anfipática (y de manera ocasional zwitteriónica), y f) detección por Nigel Harris de anticuerpos anticardiolipina mediante radioinmunoanálisis de fase sólida. Lo anterior permitió conformar el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, que se define como un trastorno caracterizado por trombosis vascular recurrente e inexplicable, pérdida fetal recurrente y en ocasiones trombocitopenia, que coincide con anticuerpos antifosfolípidos positivos cuando menos en dos determinaciones.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos puede ser primario o coexistir con otras enfermedades (síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario). Las enfermedades que se vinculan con mayor frecuencia a este trastorno son lupus eritematoso generalizado, esclerosis sistémica progresiva e infección por VIH. Se desconoce su prevalencia, pero casi puede afirmarse que es más común en mujeres; sin embargo, hay un sesgo de selección, ya que uno de los criterios diagnósticos se presenta sólo en mujeres y además la enfermedad con que más se vincula es lupus eritematoso generalizado, que tiene franco predominio en el sexo femenino. Se desconocen otros factores epidemiológicos, como distribución mundial, grupos étnicos en que se presenta, factores predisponentes o agravantes y evolución.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es un trastorno caracterizado por trombosis vascular recurrente e inexplicable, pérdida fetal recurrente y en ocasiones trombocitopenia, que coincide con anticuerpos antifosfolípidos positivos en cuando menos dos determinaciones

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos puede ser primario o coexistir con otras enfermedades (síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario)

PATOGENIA

Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos precisos; no obstante, tres de ellos tienen mayor comprobación experimental y por lo mismo mayor aceptación:

1. Aumento de la adhesividad plaquetaria, que se incrementa al inhibirse la liberación de ácido araquidónico del endotelio vascular y en consecuencia disminuir la prostaciclina (PGI₂).
2. Inhibición de la proteína "C" por interferencia en la interacción de los fosfolípidos con la trombosmodulina.
3. Interferencia en la formación del complejo activador de protrombina mediante apolipoproteína H, también denominada glucoproteína beta-2 (cofactor).

Se ignora la ponderación de los mecanismos anteriores y la secuencia exacta de los acontecimientos. Se han propuesto otros factores trombofílicos, pero los datos no son consistentes.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Los anticuerpos antifosfolípidos se pueden identificar mediante: a) VDRL falsa positiva; b) determinación de anticoagulante lúpico, y c) presencia de anticuerpos anticardiolipina. Las pruebas para los tres casos tienen sensibilidad y especificidad diferente; los anticuerpos que se detectan son distintos y se dirigen contra diferentes epitopes. La menos sensible y específica es la VDRL falsa positiva; es requisito que el suero reaccione en forma negativa a las pruebas confirmatorias de infección por *Treponema pallidum*. En diversos estudios se ha detectado que la reacción serológica falsa positiva no incrementa el riesgo de trombosis o muerte fetal; además, no se ha demostrado correlación entre anticuerpos anticardiolipina y VDRL falsa positiva, por lo que en la actualidad no se considera que esta última prueba sea útil para diagnosticar síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

El anticoagulante lúpico identifica a una familia de anticuerpos antifosfolípidos presentes en suero; puede tratarse de anticuerpos IgG o IgM que interfieren con las reacciones de coagulación dependientes de fosfolípidos. Las pruebas para determinar

Los anticuerpos antifosfolípidos se pueden identificar por VDRL falsa positiva; determinación de anticoagulante lúpico, y presencia de anticuerpos anticardiolipina

Se sospecha anticoagulante lúpico cuando hay alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina, tiempo del veneno de la víbora de Russell o tiempo de coagulación con caolín

Puede haber anticuerpos anticardiolipina (aunque en títulos bajos) en el suero de diversas enfermedades, entre las que destacan algunos padecimientos autoinmunitarios y enfermedades infecciosas

anticoagulante lúpico evalúan la capacidad de los anticuerpos antifosfolípidos para prolongar el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) activado mediante inhibición de la conversión de protrombina en trombina o activación del factor X. Se sospecha anticoagulante lúpico cuando hay alargamiento del TPT, tiempo del veneno de la víbora de Russell o tiempo de coagulación con caolín. Si cualquiera de estos tiempos se prolonga, la prueba debe repetirse con adición de plasma normal. Si la prueba se normaliza, debe interpretarse como deficiencia de factores de coagulación; por lo contrario, si los tiempos permanecen anormales, se interpreta como positiva para anticoagulante lúpico o bien para algún otro inhibidor endógeno de la coagulación. La presencia de anticoagulante lúpico se confirma por normalización de la prueba de coagulación anormal tras añadir plaquetas o plasma con exceso de fosfolípidos, los cuales se unen a los anticuerpos.

Los anticuerpos anticardiolipina determinan tres isotipos de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) que pueden detectarse por radioinmunoanálisis de fase sólida o por la prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzimas (ELISA). Los isotipos específicos son IgG e IgM. Puede haber anticuerpos anticardiolipina (aunque en títulos bajos) en el suero de diversas enfermedades, entre las que destacan algunos padecimientos autoinmunitarios y enfermedades infecciosas. Cuando se utiliza radioinmunoanálisis de fase sólida, los títulos diagnósticos son de 20 o más unidades antifosfolípido. La prueba con ELISA varía entre los distintos laboratorios, por lo que requiere estandarizarla en cada uno; se considera positiva cuando los títulos están por arriba de dos desviaciones estándar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Trombosis venosa

Las trombosis venosas se pueden presentar en cualquier vena, aunque los sitios más comunes son venas superficiales y profundas de extremidades inferiores. Algunos de estos pacientes presentan tromboembolias pulmonares y hay informes de hipertensión arterial pulmonar debido a tromboembolias de repetición. Otros sitios de trombosis venosa pueden ser venas pélvicas, renales y mesentéricas, así como vena porta, hepática y cava inferior.

Trombosis arterial

Las manifestaciones más frecuentes de enfermedad arterial son infarto cerebral y episodios de isquemia cerebral transitoria

Las manifestaciones más comunes de enfermedad arterial en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos son infarto cerebral y episodios de isquemia cerebral transitoria. Los infartos cerebrales pueden ser asintomáticos pero repetitivos, y pueden conducir a demencia cerebral multiinfartos. Es muy probable que la enfermedad descrita por Sneedon (síndrome de Sneedon) corresponda al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, ya que se caracteriza por demencia y *livedo reticularis*. Otros sitios de trombosis arterial son arterias retinianas, coronarias, braquiales y mesentéricas.

Trombosis de vasos medianos y pequeños

Algunos pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos cursan con trombosis de los pequeños vasos intrarrenales, que puede manifestarse por hipertensión arterial sistémica o insuficiencia renal. En ocasiones hay necrosis cutánea por trombosis de arteriolas, vénulas y capilares dérmicos. Desde el punto de vista histológico, las lesiones son semejantes a las que se encuentran en la coagulación intravascular diseminada y en la púrpura trombótica trombocitopénica.

Embarazo

Las complicaciones materno-fetales del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos pueden presentarse en cualquier etapa de la gestación; las más frecuentes son pérdida fetal,

Cuadro 257-1. Criterios de diagnóstico para síndrome de anticuerpos antifosfolípidos*

<i>Clínicos</i>	<i>De laboratorio</i>
Trombosis venosa	"Anticoagulante lúpico"
Trombosis arterial	Anticardiolipina IgC >20 U GPL
Pérdida fetal inexplicada	Anticardiolipina IgM >20 U GPL
Trombocitopenia	

* Se requieren por lo menos un dato clínico y uno de laboratorio para establecer el diagnóstico. La anormalidad de laboratorio debe ser positiva por lo menos en dos ocasiones con ocho semanas de diferencia. GPL, glucoproteína.

toxemia, retardo del crecimiento *in útero* y síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del recién nacido. Los infartos placentarios son hallazgos comunes.

Otras manifestaciones

En el sistema nervioso central suelen ocurrir diversas alteraciones en las que no se ha logrado comprobar trombosis, como corea, epilepsia, migraña, mielitis transversa y polirradiculoneuritis semejante al síndrome de Guillain-Barré. Se ha detectado lesión en las válvulas cardíacas, sobre todo en la mitral y la aórtica, pero casi siempre cuando el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se vincula con lupus eritematoso generalizado.

También puede haber úlceras estelares en la piel, *livedo reticularis*, prueba de Coombs positiva y trombocitopenia, que de manera excepcional es sintomática.

DIAGNOSTICO

Los criterios para el diagnóstico se anotan en el cuadro 257-1. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes jóvenes que cursen con trombosis vascular inexplicable. El diagnóstico diferencial debe hacerse sobre todo con aterosclerosis acelerada, vasculitis sistémica, endocarditis infecciosa, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, síndrome nefrótico y neoplasia oculta.

El diagnóstico debe sospecharse en pacientes jóvenes que cursen con trombosis vascular inexplicable

TRATAMIENTO

En primer lugar se deben eliminar o reducir los factores de daño vascular o predisponentes de trombosis (p. ej., controlar la hipertensión arterial, abandonar el tabaquismo, evitar el uso de estrógenos). Los cuadros agudos deben tratarse de la manera acostumbrada (con anticoagulación en trombosis venosa). Aún no hay estudios controlados ni acuerdo sobre el tratamiento adecuado para sujetos que sufrieron algún evento trombótico; de manera aislada y en combinaciones se emplean ácido acetilsalicílico, heparina, warfarina, prednisona, inmunosupresores, inmunoglobulinas por vía intravenosa y plasmaféresis. En general, el ácido acetilsalicílico es útil en la trombocitopenia y para prevenir trombosis secundarias. Hasta la fecha, la terapéutica más eficaz consiste en mantener un cociente de coagulación (INR) igual o mayor a 3 mediante el empleo de warfarina sódica. En la afección del sistema nervioso central al parecer es útil el empleo de inmunosupresores.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis* 1989;48:362.
- Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 1987;46:1.
- Infante-Rivard C, Davis M, Gauthier R, Rivard GE. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies and fetal loss. A case-control study. *N Engl J Med* 1991 ;325:1063.
- Khamashta MA, Cuadrado J, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993.
- Petri M. Diagnosis of antiphospholipid antibodies. *Diagnosis issues. Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:443.

Sección XVII

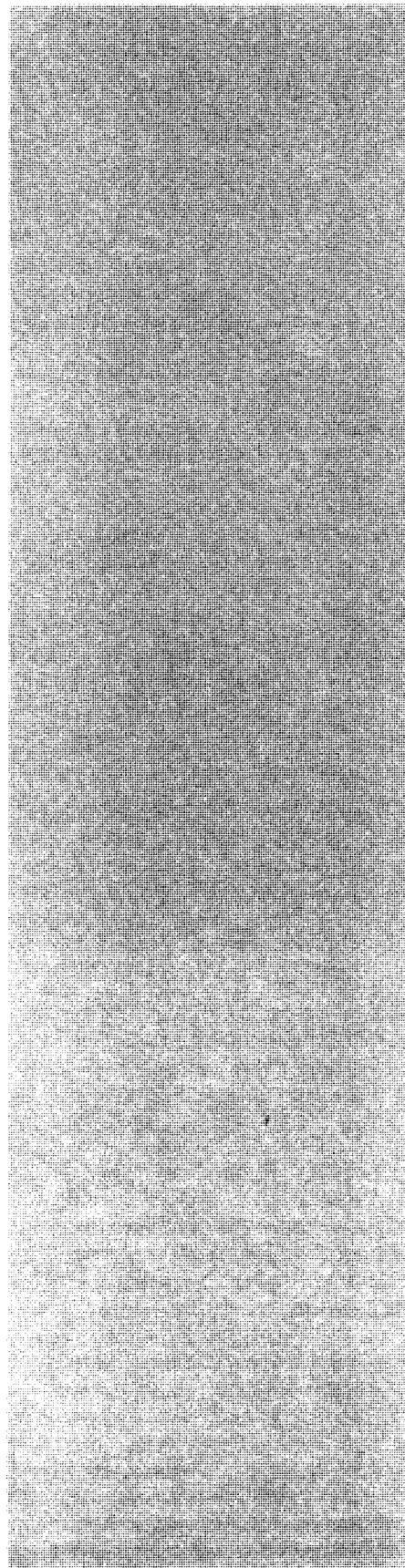
Enfermedades de la sangre y de los tejidos linfoide y hematopoyético

Director de área:

Humberto A. Pérez Muñoz



258. ANEMIA <i>Carlos Bazán Pérez</i> <i>Rubén Aldrete Vázquez</i>	264. LEUCOCITOSIS <i>Rubén Aldrete Vázquez</i> <i>Carlos Bazán Pérez</i>
259. ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO <i>Carlos Bazán Pérez</i> <i>Rubén Aldrete Vázquez</i>	265. LEUCOPENIA <i>Rubén Aldrete Vázquez</i> <i>Carlos Bazán Pérez</i>
260. ANEMIA HEMOLITICA <i>Carlos Bazán Pérez</i> <i>Rubén Aldrete Vázquez</i>	266. EOSINOFIUA <i>Rubén Aldrete Vázquez</i> <i>Carlos Bazán Pérez</i>
261. ANEMIA APLASICA <i>Carlos Bazán Pérez</i> <i>Rubén Aldrete Vázquez</i>	267. TROMBOCITOSIS <i>Rubén Aldrete Vázquez</i> <i>Carlos Bazán Pérez</i>
262. ESPLENOMEGALIA E HIPERESPLENISMO <i>Rubén Aldrete Vázquez</i> <i>Carlos Bazán Pérez</i>	268. TROMBOCITOPENIA <i>Rubén Aldrete Vázquez</i> <i>Carlos Bazán Pérez</i>
263. POLICITEMIA <i>Rubén Aldrete Vázquez</i> <i>Carlos Bazán Pérez</i>	269. DEFECTOS DE LA COAGULACIÓN <i>Humberto A. Pérez Muñoz</i> <i>Gregorio García González</i>



270. COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA <i>Gabriel Flores Montiel</i> <i>Humberto A. Pérez Muñoz</i> 271. HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA <i>Humberto A. Pérez Muñoz</i> <i>Gregorio García González</i> 272. PORFIRIAS <i>Humberto A. Pérez Muñoz</i> <i>Gregorio García González</i> 273. LEUCEMIAS AGUDAS <i>Enrique González Montoya</i> <i>Silvia M. A. Corona López</i> 274. LEUCEMIAS CRÓNICAS <i>Enrique González Montoya</i> <i>Silvia M. A. Corona López</i>	275. ENFERMEDAD DE HODGKIN <i>Enrique González Montoya</i> <i>Silvia M. A. Corona López</i> 276. LINFOMAS NO HODGKIN <i>Silvia M. A. Corona López</i> <i>Enrique González Montoya</i> <i>Joaquín López Barcena</i> <i>Juan José Indaberea</i> 277. OTROS TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS <i>Silvia M. A. Corona López</i> <i>Enrique González Montoya</i> 278. MIELOMA MÚLTIPLE <i>Silvia M. A. Corona López</i> <i>Enrique González Montoya</i> <i>Sergio R. Salinas Salazar</i>

258 ■ Anemia

Carlos Bazán Pérez
Rubén Aldrete Vázquez

DEFINICIÓN

El término anemia se refiere teóricamente a reducción de la masa de eritrocitos, pero desde el punto de vista práctico señala la disminución de la concentración de hemoglobina, la cual se relaciona en forma directa con variables fisiológicas y cuya función más importante es la capacidad de transportar oxígeno. Los valores normales de hemoglobina varían según la edad del individuo, sexo y altura sobre el nivel del mar del lugar de residencia, ya que a mayor altura menor presión parcial de oxígeno, por lo que se requiere mayor concentración de hemoglobina para igual eficacia en el transporte de oxígeno (cuadro 258-1).

La OMS define anemia en la mujer cuando el hematócrito es menor de 36% y la hemoglobina está por debajo de 12 g/100 ml; en el varón se considera anemia si el hematócrito es menor de 39% y la hemoglobina menor de 13 g/100 mililitros. Para dar validez a estos criterios se les debe sumar la altura sobre el nivel del mar del lugar de residencia

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La expresión de la enfermedad es muy amplia, ya que puede ser desde asintomática, que se descubre como hallazgo de laboratorio en exámenes de escrutinio, hasta de evolución hiperaguda, en la cual las lesiones vasculares extensas condicionan el padecimiento y producen choque hipovolémico que puede causar la muerte en pocos minutos.

Se conoce como síndrome anémico al conjunto de signos y síntomas que se atribuyen a hipoxia tisular (disnea, palidez, astenia, angina, insuficiencia cardíaca, desorientación y, en casos graves, coma). Su intensidad depende de la velocidad en que ocurre la reducción de hemoglobina, por lo cual, desde el punto de vista clínico, se puede clasificar en anemia aguda o crónica; éste será el primer paso para establecer el diagnóstico e incluso el tratamiento inicial (cuadro 258-2).

En los pacientes de la tercera edad se estima que 20% de los ingresos hospitalarios corresponden a anemia vinculada con otra patología

El diagnóstico de anemia dependerá del método fisiológico, morfológico y probabilístico

ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

Anemia con disminución del hierro sérico y transferrina

Los pacientes que sufren infección grave, neoplasias malignas o inflamación crónica desarrollan anemia semanas después, independiente de cualquier daño a la médula ósea o complicación hematológica específica de la enfermedad inicial. Hay ligera reducción

Los pacientes que sufren infección grave, neoplasias malignas o inflamación crónica desarrollan semanas después anemia independiente de cualquier daño a la médula ósea o complicación hematológica específica de la enfermedad inicial

Cuadro 258-1. Valores normales de hemoglobina, hematócrito y volumen corpuscular

Sexo	Hemoglobina	Hematócrito	Volumen corpuscular medio
Mujeres	12.0 a 14 g/100 ml	31 a 46%	78 a 90 fl
Varones	13.0 a 14.5 g/100 ml	37 a 43%	78 a 88 fl

fl = fentolitros.

Cuadro 258-2. Diferencias fisiopatológicas de la anemia

	Aguda	Croma
Tiempo de aparición	Horas o días	Meses o años
Tolerancia a la actividad física	Escasa o nula	Normal o leve
Consecuencias clínicas	Hipovolemia	Hipoxia
Volumen sanguíneo	Disminución de 20% o mayor	Normal o aumentado
Costo cardíaco	Disminuido	Aumentado
Resistencias periféricas	Aumentadas	Disminuidas
Velocidad de circulación	Disminuida o normal	Aumentada
Retorno venoso	Disminuido	Aumentado

de la vida media de los eritrocitos, y la compensación por parte de la médula ósea es inadecuada, lo cual sugiere que la reticulocitopenia resulta de defecto en la proliferación celular más que de hemólisis. La anemia por lo general es moderada (hematócrito entre 28 y 32%) y normocítica-normocrómica. Los estudios de cinética del hierro revelan hierro sérico y niveles de transferrina bajos que contrastan con los resultados de anemia por deficiencia de hierro, en que los bajos niveles de hierro se acompañan de niveles altos de transferrina.

Se conocen algunos mecanismos que desvían el flujo de hierro y lo mantienen parcialmente utilizado. En casos de infección sistémica o presencia de células malignas, ambos factores agresores dependen del hierro para continuar su desarrollo, de tal forma que la reducción de los niveles séricos de ese mineral los priva de un nutriente básico o al menos reduce su aporte, por lo que se puede decir que es una forma de *inmunidad nutricia*. La anemia es consecuencia de las defensas del organismo contra la invasión. También se ha planteado que la lactoferrina, la interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral son copartícipes de la anemia vinculada con enfermedades crónicas. Además, deberá considerarse la desnutrición, que por diferentes razones, casi siempre múltiples, se presenta en este tipo de padecimientos y favorece la anemia.

Anormalidades de la médula ósea

La médula ósea revela o demuestra con cierta frecuencia el origen de la enfermedad primaria cuando hay padecimientos infecciosos. En los macrófagos de la médula ósea se han identificado hongos (*Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*), tuberculosis y kala-azar; los granulomas de la médula ósea suelen ser un signo característico de la tuberculosis diseminada, sobre todo en sujetos con algún tipo de inmunodepresión (congénita o adquirida). En los medios adecuados se pueden cultivar bacilos de la tuberculosis, hongos de la histoplasmosis y bacterias de la familia *Salmonella*. El citomegalovirus también puede originar granulomas, pero su desarrollo es muy difícil y a menudo es parte de la infección sistémica en pacientes con SIDA.

Inhibición de la eritropoyesis por cáncer

Las neoplasias se relacionan con inhibición de la eritropoyesis normal; esto puede deberse a infiltración de la médula ósea, pero el factor principal es la liberación de factor de necrosis tumoral

Se sabe que el crecimiento de células malignas, tanto *in vitro* como *in vivo*, se relaciona con inhibición de la eritropoyesis normal; sin embargo, el mecanismo aún es controvertido, ya que algunos pacientes reaccionan mal a la aplicación de eritropoyetina parenteral y en otros esta terapéutica es eficaz. Al parecer el elemento principal en el desarrollo de anemia es la liberación de factor de necrosis tumoral, aunque también se debe considerar la posible infiltración de médula ósea, como en tumores de próstata, mama y carcinoma de células pequeñas del pulmón. Además, contribuyen a este fenómeno la hipoxia grave y las pérdidas anormales de nutrientes.

La anemia hemolítica autoinmunitaria con frecuencia acompaña a las enfermedades linfoproliferativas; también ocurre, aunque rara vez, en tumores sólidos. En ancianos con anemia hemolítica autoinmunitaria debe investigarse neoplasia oculta dependiendo de los factores de riesgo del paciente.

Anemia relacionada con hepatopatías

En las formas agudas y crónicas de enfermedades hepáticas hay grados variables de aumento de la presión portal, con la resultante esplenomegalia congestiva que potencialmente puede originar anemia, leucopenia y trombocitopenia. La compensación que debiera tener la médula ósea está alterada o ausente debido a deficiencias nutricionales o vitamínicas; además, la médula comparte con el hígado toxicidad por alcohol. En las hepatopatías suele dificultarse delinear las causas, y aun el grado de anemia, ya que hay hemodilución secundaria al estado de hiperreninemia como reacción a la esplenomegalia y la enfermedad hepática, así como aumento de las concentraciones de factor natriurético.

La reticulocitosis puede representar el cese de la agresión a la médula ósea causada por alcohol, así como reacción a una adecuada nutrición o reemplazo de sustancias hemáticas, o incluso compensación al sangrado del tubo digestivo.

La hiperbilirrubinemia, el aumento de la deshidrogenasa láctica en suero y la reducción de haptoglobinas pueden ser sólo una respuesta a la enfermedad hepática, y no necesariamente resultado de la hemólisis. Como el hígado sano es el principal almacén de hierro, en caso de hepatopatías hay aumento engañoso de hierro sérico y ferritina proporcional a la magnitud del daño. Todas estas alteraciones hepáticas relacionadas con anemia complican la interpretación de los parámetros hematológicos, y obligan a investigar la dinámica y la patogenia multifactorial.

En las formas agudas y crónicas de las enfermedades hepáticas hay grados variables de aumento de la presión portal, con la resultante esplenomegalia congestiva, que puede originar anemia, leucopenia y trombocitopenia

Alcohol y hematopoyesis

La ingestión intensa de alcohol durante una semana o más produce vacuolización de los precursores de la serie roja en médula ósea, semejante a la derivada por toxicidad por cloranfenicol y estados hiperosmolares. La ingestión moderada pero crónica de bebidas alcohólicas produce macrocitosis sin cambios megaloblásticos en médula ósea, condición que puede persistir hasta dos semanas luego de suspender la ingestión de etanol. No se han determinado con precisión los mecanismos de estos trastornos, que aparecen en ausencia de déficit vitamínico o alteraciones de la composición de los lípidos de la membrana celular. La importancia de estos cambios radica en su utilidad para el diagnóstico de alcoholismo.

El etanol tiene efecto tóxico directo sobre las células hematopoyéticas, igual que el acetaldehído, uno de sus productos de degradación; ambos inhiben el crecimiento de las colonias eritroides *in vitro*. El efecto antifolato del alcohol, así como su interferencia en la recirculación enterohepática de folatos y su análogo metiltetrahidrofolato, son otros tipos de agresión a la médula ósea. A la conjunción de estas agresiones en alcohólicos se suma con frecuencia una dieta inadecuada, por lo que se produce anemia megaloblástica, que es la forma más común del trastorno en estos sujetos.

Una vez que cesa la ingestión de alcohol y se proporcionan suplementos nutritivos en forma adecuada (mediante alimentación o aporte farmacológico), se revierten con rapidez los cambios megaloblásticos, e incluso la médula puede responder con reticulocitosis acentuada que en ocasiones puede malinterpretarse como evidencia de hemólisis, sobre todo si el paciente está icterico y anémico. La reticulocitosis con hígado graso o hipertrigliceridemia en alcohólicos se conoce como tríada del síndrome de Zieve (anemia hemolítica transitoria del alcohólico).

El etanol tiene efecto tóxico directo sobre las células hematopoyéticas, igual que el acetaldehído, uno de sus productos de degradación; ambos inhiben el crecimiento de las colonias eritroides *in vitro*

Anemia de las enfermedades renales

La anemia de tipo normocítico-normocrómico es una condición frecuente tanto en la falla renal aguda como en la crónica, y es causa importante de morbilidad en pacientes con nefropatía. Aunque la anemia en estos sujetos es de origen multifactorial, la principal causa es deficiencia de eritropoyetina, proporcional a la gravedad del daño renal. Se requieren transfusiones con relativa frecuencia cuando no se dispone de eritropoyetina recombinante, que es el fármaco de elección, dado que el alto costo de este medicamento restringe su uso a casos seleccionados; además, no es indispensable para todos los

La anemia de tipo normocítico-normocrómico es una condición frecuente tanto en la falla renal aguda como en la crónica, y es causa importante de morbilidad en pacientes con nefropatía. Aunque la anemia en estos sujetos es de origen multifactorial, la principal causa es deficiencia de eritropoyetina, proporcional a la gravedad del daño renal

enfermos, ya que los niveles altos de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) y la desviación hacia la derecha de la curva de disociación de oxígeno dan a los eritrocitos del paciente urémico mayor eficacia para el transporte de oxígeno, en comparación con sujetos normales.

La anemia suele manifestarse cuando la depuración de creatinina se encuentra entre 35 y 45 ml/min, aunque no hay correlación directa entre la gravedad de la retención azoada y el grado de anemia. Cabe señalar que los pacientes con daño renal solo o de predominio intersticial, tienen cifras mayores de hemoglobina en comparación con sujetos con los mismos niveles de azoados pero con falla renal de origen glomerular. Cuando hay síndrome urémico, los niveles de hemoglobina son de 7 a 8 g/100 ml, si el sujeto no tiene pérdidas anormales. En sujetos anéfricos, la única fuente de eritropoyetina, en cantidades muy reducidas, es el hígado.

Numerosos estudios han demostrado que la intensidad del tratamiento dialítico es proporcional a la mejoría de la anemia. A la diálisis se le atribuye la posibilidad de eliminar proteasas, sustancias que actúan como inhibidores de la eritropoyesis, entre las que destacan la neuraminidasa y la espermina; a estas partículas (y quizá a algunas otras) se les denomina moléculas de peso intermedio o moléculas medias (500 a 5 000 daltons). Es claro que los sujetos que se encuentran en programas de diálisis peritoneal continua ambulatoria alcanzan los mejores niveles de hemoglobina; esto se debe a que dicho método es más eficaz para depurar las sustancias mencionadas, lo que no es mejor cuando se hace por hemodiálisis, la cual por sí misma representa pérdida crónica de sangre, aunque controlada.

Estudios con eritropoyetina humana recombinante han confirmado la función fundamental de la deficiencia de eritropoyetina en la anemia nefropática, ya que con el uso de ese fármaco se observaron resultados exitosos tanto en pacientes que se sometieron a diálisis (de cualquier tipo) como en los que aún recibían tratamiento médico no dialítico. El control ha sido bastante benigno, ya que no hay pruebas de que el desarrollo de anticuerpos contra la eritropoyetina disminuya su efectividad.

No obstante, en ocasiones pueden empeorar tanto la hipertensión arterial como la insuficiencia cardíaca, y es muy probable que esto ocurra por incremento de la masa eritrocitaria, a pesar de que no hay aumento paralelo del volumen plasmático. Aunque el tratamiento con eritropoyetina revierte la anemia, el componente hemolítico persiste por un factor extracorpúscular (es bien sabido que el eritrocito de un paciente con insuficiencia renal crónica que se transfundiera a un sujeto sano tendría supervivencia normal). La vida media del eritrocito se reduce de manera significativa cuando los niveles de nitrógeno de la urea en sangre son de 100 mg/100 ml o mayores, y es muy probable que existan otros factores vinculados.

La anemia de los pacientes con nefropatía puede empeorar si se encuentran en diálisis y no se les administra hierro y ácido fólico, ya que el folato es dializable, y si a la dieta estricta se suma desnutrición del enfermo, el resultado lógico será mayor grado de anemia. El déficit de hierro por lo general es más grave cuando el sujeto tiene pérdidas hemáticas a través del tubo digestivo, ya sea por enfermedad coexistente (ulcera péptica o gastritis) o por trastornos relacionados (diátesis hemorrágica por disfunción plaquetaria). La mayoría de los pacientes requieren suplementos hematínicos (hierro, ácido fólico), y cuando un individuo no responde al uso de eritropoyetina puede ser condicionado por déficit de estos nutrimentos.

En el paciente sometido a hemodiálisis, además de la pequeña pérdida crónica es necesario considerar la toxicidad por acumulación de aluminio a causa de anemia hipocrómica microcítica, la cual se debe a interferencia de dicho metal con la eritropoyesis; esto puede evitarse con el uso de agua desionizada durante el procedimiento. Los pacientes que desarrollen toxicidad por aluminio deben tratarse con desferrioxamina. La ingestión crónica de antiácidos también puede contribuir a la acumulación de aluminio para unirlos a fosfatos, aun en pacientes no sometidos a hemodiálisis.

Hipotiroidismo y anemia

En el paciente con hipotiroidismo hay menor consumo de oxígeno; en consecuencia, la masa eritrocitaria se reduce. Esta anemia suele ser macrocítica, y en mujeres se le

La anemia puede empeorar en los pacientes con nefropatía que se encuentran en diálisis y no reciben administración de hierro y ácido fólico; esto se debe a que el folato es dializable, y si a la dieta estricta se suma desnutrición del enfermo, el resultado lógico será mayor grado de anemia

puede sumar deficiencia de hierro por menstruaciones abundantes de diversa causa. En casos no tratados y de larga evolución puede haber cambios graves de la médula, que se revierten mediante tratamiento con reemplazo de hormonas tiroideas y hematínicos.

Hipertiroidismo y anemia

Esta enfermedad puede complicarse con anemia macrocítica, que por efecto de las hormonas tiroideas incrementa el consumo de ácido fólico para aumentar la masa eritrocitaria. No es rara la coexistencia de enfermedad de Graves y anemia perniciosa, ambas de origen inmunitario semejante.

Hiperparatiroidismo y anemia

Cuando la hormona paratiroidea induce remodelación de hueso, el contenido de la médula ósea reduce la capacidad de ésta, y 5 a 20% de los casos cursan con anemia normocítica-normocrómica con precursores normales en la biopsia de médula ósea. Si el hiperparatiroidismo es secundario, como en pacientes con insuficiencia renal crónica, la anemia grave tiene mayor correlación con mielofibrosis por el exceso de dicha hormona que induce remodelación ósea.

Anorexia nerviosa y anemia

Si bien esta enfermedad no es común en México, hay que considerarla cuando se evalúe a una mujer joven con datos de desnutrición que se acompañan de anemia. La médula ósea revela hipoplasia de grados variables, como la de cualquier otro paciente con desnutrición caloricoproteínica. En el frotis de sangre periférica se hallan múltiples anormalidades, ninguna característica, e incluso puede manifestarse como pancitopenia; el diagnóstico se hace por exclusión.

Anemia en ancianos

Se sabe que el hallazgo de anemia es más frecuente conforme aumenta la edad; sin embargo, en estudios con sujetos bien nutridos no se ha demostrado la existencia de "anemia fisiológica del anciano o del envejecimiento". Además, los niveles de eritropoyetina no son distintos a los de jóvenes sanos. Los cambios que se observan en ancianos con anemia son idénticos a los de sujetos desnutridos, por lo que debe considerarse esta posibilidad siempre como parámetro de enfermedad, incluso de neoplasia oculta u otra enfermedad sistémica.

En el anciano sucede anemia por desnutrición, neoplasia oculta o enfermedad sistémica

Anemia del embarazo

Durante el primero y segundo trimestres del embarazo hay expansión fisiológica del volumen plasmático de la madre, lo que ocasiona reducción del hematócrito cercana a 30%; para compensarla, aumenta la producción de eritrocitos, lo que puede favorecer el consumo de depósitos de hierro y ácido fólico, que si son insuficientes precipitan la aparición de anemia. Por ello se acepta de manera universal la administración de cantidades adicionales de hematínicos durante el embarazo, e incluso desde antes para saturar los depósitos.

Durante el primero y segundo trimestres del embarazo hay expansión fisiológica del volumen plasmático de la madre, lo que ocasiona reducción del hematócrito cercana a 30%; para compensarla, aumenta la producción de eritrocitos, lo que puede favorecer el consumo de depósitos de hierro y ácido fólico, que si son insuficientes precipitan la aparición de anemia

Enfermedades de la colágena

La anemia es el hallazgo más común en pacientes con lupus eritematoso generalizado, que es un estado de inflamación crónica y sistémica en que se liberan sustancias como

Los pacientes con enfermedades de la colágena (lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoidea, esclerodermia y síndromes de sobreposición) tienen condiciones múltiples que favorecen la anemia y que deben considerarse cuando reciban tratamiento

interleucinas, factor de necrosis tumoral y caquectinas, que interfieren en forma directa con la eritropoyesis y reducen la vida media de los eritrocitos circulantes. En forma aislada, también se ha demostrado mielofibrosis vinculada con lupus eritematoso generalizado.

La vinculación clásica de anemia por deficiencia de hierro y anemia de enfermedades crónicas es la artritis reumatoidea. La necesidad de utilizar AINE como parte del tratamiento sintomático complica el tratamiento, ya que favorece las pérdidas por vía gástrica. La naturaleza inflamatoria de la enfermedad genera anemia sideropénica con la consiguiente sobrecarga de hierro al sistema reticuloendotelial.

Anemia por grandes quemaduras

En sujetos con lesiones por calor extensas y graves ocurren deformaciones morfológicas en los eritrocitos que dan lugar a hemólisis y multifragmentación, y se detectan hemoglobinemia y hemoglobinuria.

DIAGNOSTICO

Las causas de anemia consisten en reducción del uso de hierro por inflamación crónica; ingesta crónica de AINES, lo cual favorece la hemorragia aguda o crónica por el tubo digestivo; hemólisis por autoanticuerpos; afección medular por medicamentos

Al evaluar a un paciente con anemia, el objetivo principal del médico clínico es hacer un diagnóstico adecuado antes de iniciar cualquier recurso terapéutico (cuadro 258-3), precisando el tipo de anemia y la etiología más probable. Lo anterior debe realizarse con el menor número posible de exámenes, en el tiempo más corto, con las menores molestias para el paciente y al menor costo posible. Una vez establecido el diagnóstico de anemia, es indispensable clasificarla, de acuerdo con los índices eritrocitarios, en: a) macrocítica; b) normocítica, y c) microcítica (figs. 258-1 a 258-3).

IMPLICACIONES PSICOSOCIALES

Como la mayoría de las anemias ocurren en mujeres en edad fértil, y se relacionan sobre todo con el embarazo, la lactancia, menstruación abundante o ingestión inadecuada de nutrimentos, son pocas las ocasiones en que la enfermedad obliga a un estudio profundo; pero cuando hay causa grave de anemia, es fundamental explicar al paciente la importancia de establecer un diagnóstico preciso antes de iniciar un tratamiento empírico. En el anciano (ya sea mujer o varón) es mayor la posibilidad de encontrar un padecimiento crónico que explique la anemia, por lo que el médico clínico debe ser muy cuidadoso en la evaluación.

COSTO-BENEFICIO

La anemia afecta de manera considerable la salud del paciente, lo que influye en su vida diaria, trabajo y economía. Por otro lado, no se ha demostrado que la terapéutica empírica sea superior a evaluaciones diagnósticas con la profundidad que cada caso requiera. El médico clínico debe evaluar con claridad las pruebas disponibles en cuanto a

Cuadro 258-3. Niveles de decisión para el tratamiento de la anemia

-
- Hematócrito de 30 a 36% o hemoglobina de 8 a 12 g/100 ml: por lo general no hay que establecer acciones; en presencia de aparato cardiopulmonar normal, la actividad física moderada se tolera bien
 - Hematócrito de 14 a 30% o hemoglobina de 4.5 a 8 g/100 ml: se requiere establecer acciones a la brevedad posible y según el cuadro clínico. Deben iniciarse los métodos diagnósticos, de ser posible antes de iniciar la terapéutica
 - Hematócrito menor de 14% o hemoglobina menor de 4.5 g/100 ml: deben establecerse acciones médicas inmediatas, independientemente de la edad o causa de la anemia
-

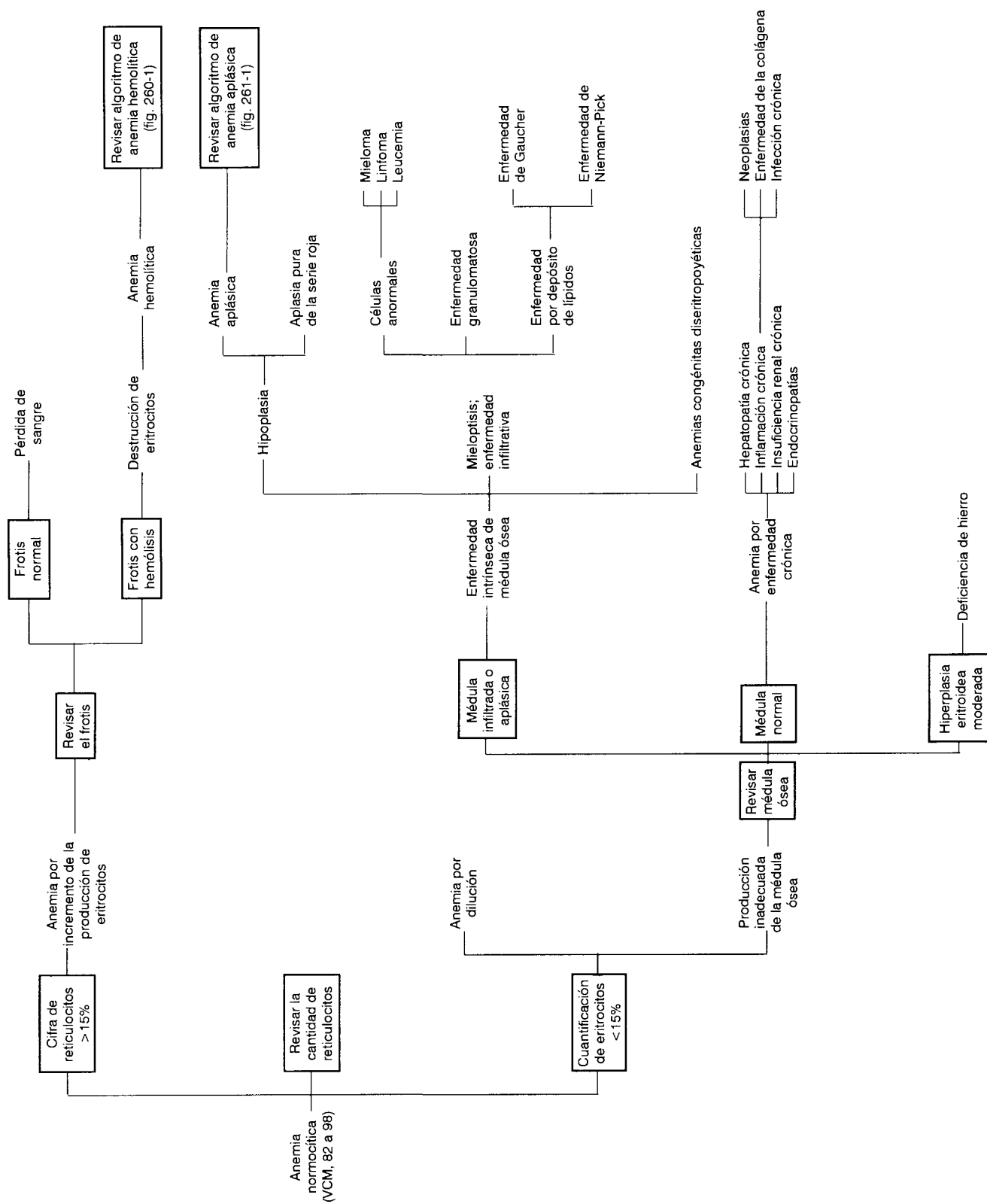


Fig. 258-1. Algoritmo para el diagnóstico de anemia normocítica. (VCM, volumen corpuscular medio.)

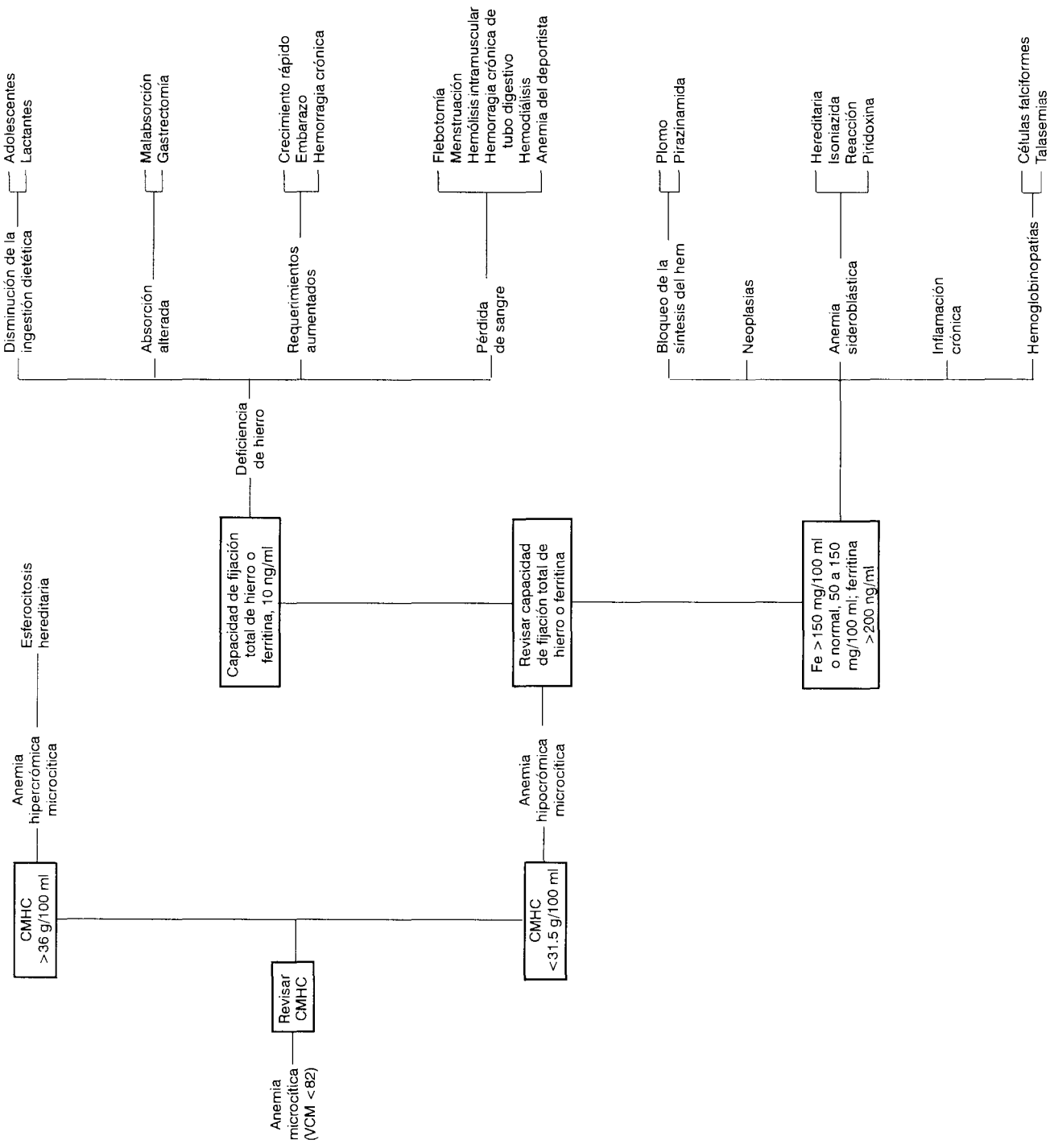


Fig. 258-2. Algoritmo para el diagnóstico de anemia microcítica. (VCM, volumen corpuscular medio; CMHC, concentración media de hemoglobina corpuscular.)

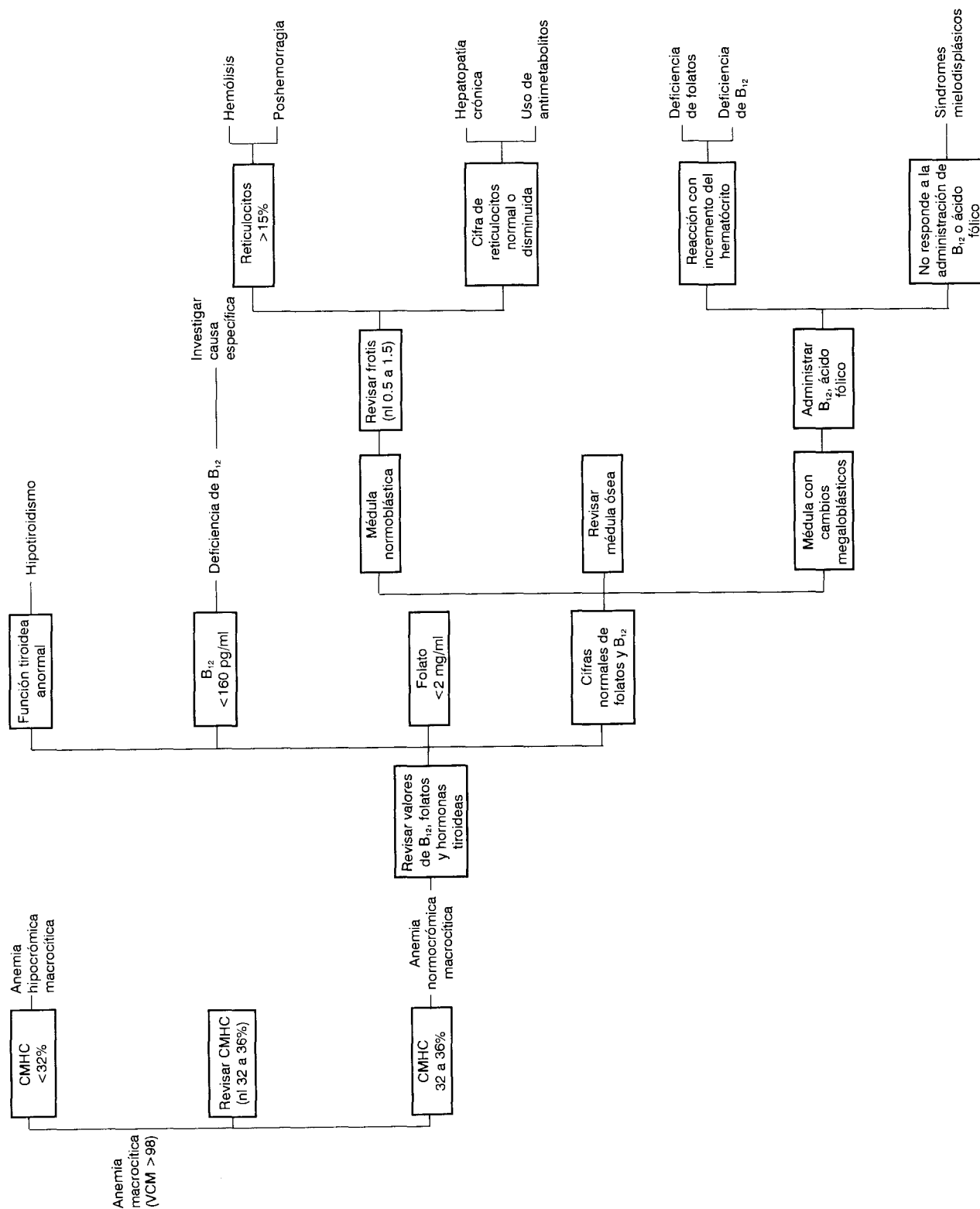


Fig. 258-3. Algoritmo para el diagnóstico de anemia macrocítica. (VCM, volumen corpuscular medio; CMHC, concentración media de hemoglobina corpuscular.)

costo, sensibilidad, especificidad y, sobre todo, utilidad en cada caso, ya que la avanzada metodología disponible en la actualidad en ocasiones rebasa sus conocimientos, y se realizan complejos estudios que resultan innecesarios o superfluos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Abshire TC. The anemia of inflammation. A common cause of childhood anemia. *Pediatr Clin North Amer* 1996;43(3):623-37.
- Adamson J. Erythropoietin, iron metabolism, and red cell production. *Semin Hematol* 1996;33(supl 2):5-7.
- Carmel R. Cobalamin, the stomach and aging. *American J Clin Nutr* 1997;66(4):750-9.
- Eckardt KU. Cardiovascular consequences of renal anemia and erythropoietin therapy. *Neophrol Dial Transpl* 1999;14(5):1317-23.
- Gross S, Roath S. Hematology. A Problem Oriented Approach. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996.
- Van Ypersele de Strihou C. Should anemia in subtypes of CRF patients be managed differently? *Neophrol Dial Transpl* 1999; 14 (supl 2):37-45.

259 ■ Anemia por deficiencia de hierro

*Carlos Bazán Pérez
Rubén Aldrete Vázquez*

DEFINICIÓN

La anemia ferropénica es el tipo de anemia más frecuente, seguido de anemia de las enfermedades crónicas

Es el estadio más avanzado de deficiencia de hierro y se caracteriza por la notoria disminución o agotamiento de sus depósitos en el organismo. La concentración sérica de este ion es baja, igual que la saturación de transferrina; los valores de hemoglobina también son bajos y el hematócrito disminuye. Antes de que aparezca anemia hay reducción de los índices eritrocitarios; es frecuente que los médicos clínicos omitan estos datos y se limiten a evaluar las cifras de hemoglobina, tanto para el estudio como para valorar la respuesta al tratamiento, lo cual induce errores. El volumen globular medio (VGM) y la hemoglobina corpuscular media (HCM) se miden en forma precisa con técnicas automatizadas (Coulter) y pueden descender aun antes de que aparezca anemia. En la deficiencia de hierro, la anemia es microcítica-hipocrómica, que es el tipo más frecuente de este trastorno en el mundo; se calcula que abarca 90% de todas las anemias, y en México comprende 95% de los casos.

METABOLISMO DEL HIERRO

La cantidad de hierro que se pierde a través de tubo digestivo, aparato genital y piel no rebasa 1 mg cada 24 horas, tanto en el varón adulto como en la mujer que no está menstruando, y la alimentación debe reemplazar estas pérdidas obligadas. Las pérdidas hemáticas por menstruación varían mucho, pero se calcula que en promedio son de 0.5 mg al día. El hierro se absorbe sobre todo en duodeno y yeyuno proximal, donde los mecanismos que regulan su absorción, tanto en estado de salud como de enfermedad, no son del todo conocidos. Hay diversos compuestos naturales (fitatos) así como artificiales (ácido etilendiaminotetraacético, EDTA) (que con frecuencia se encuentran en los alimentos) capaces de bloquear la absorción de hierro, igual que algunos medicamentos (antiácidos con magnesio). Incluso es cuestionable la utilidad del hierro que se

adiciona en algunos alimentos, ya que se encuentra en forma metálica, por lo que es insoluble y se absorbe poco. En el adulto joven se recomienda la ingestión diaria de 20 mg de hierro, y después de los 25 años son suficientes 10 mg cada 24 horas.

ETIOLOGÍA

Uno o más de los siguientes factores determinan el déficit de hierro: a) ingestión inadecuada; b) aumento de los requerimientos; c) disminución de la absorción, y d) pérdida sanguínea anormal (cuadro 259-1).

Ingestión inadecuada

La pobreza y la ignorancia suelen causar la mayor parte de las anemias de este tipo, así como costumbres alimentarias arraigadas (vegetarianos estrictos o dietas para reducir peso sin supervisión médica). La dieta de lactantes y adolescentes muchas veces tiene bajo contenido de hierro, ya que por razones culturales se prefieren otros alimentos de bajo valor nutritivo. En ancianos es muy frecuente la ingestión de hierro por debajo de los requerimientos, ya sea por problemas económicos, mala dentadura, o apatía de la familia y del sujeto.

La ingestión inadecuada por pobreza o ignorancia suele causar la mayor parte de las anemias ferroprivas

Aumento de los requerimientos

En la mujer embarazada es muy común encontrar deficiencia de hierro, por lo que es sistemático prescribir hierro durante el control prenatal. Se sabe que el feto absorbe 500 mg de hierro en su desarrollo, sin importar el estado en que se encuentre la madre. Por lo anterior, se estima que los requerimientos de una mujer embarazada son tres veces mayores que los habituales en un adulto (60 mg c/24 h).

En la mujer embarazada es muy común encontrar deficiencia de hierro, por lo que sistemáticamente se prescribe hierro durante el control prenatal

En etapas tempranas de la vida (desde la edad preescolar hasta la adolescencia), en que el desarrollo es rápido, no siempre hay un aporte adecuado de hierro, ya sea por pobreza, ignorancia, razones culturales (preferencia por alimentos "chatarra") o por una combinación de todos estos factores. Se estima que hasta 10% de la población joven puede tener déficit de hierro, y en la mayor parte de los casos ser portadora de anemia leve.

Disminución de la absorción

Es una causa más bien rara de anemia, excepto cuando el paciente se ha sometido a intervención quirúrgica gastrointestinal extensa. La mitad de los pacientes con antecedentes de resección gástrica subtotal desarrolla esta enfermedad años después de la operación. Las razones son: a) tránsito gastroyeyunal más rápido que dificulta la absorción, y b) alimentos digeridos de manera parcial que pasan a las porciones distales del tubo digestivo (la aclorhidria es el factor más importante). Los pacientes con diarrea crónica (de cualquier causa) y los que tienen mala absorción intestinal suelen presentar

Cuadro 259-1. Principales causas de anemia por deficiencia de hierro

Incremento de los requerimientos	Disminución de la absorción
Embarazo	Dieta inadecuada
Infancia	Parasitosis
Pérdida sanguínea	Malabsorción
Hemorragia por tubo digestivo	Cirugía gástrica
Menstruación anormal	
Hematuria	

anemia por deficiencia de hierro, sobre todo si están afectadas las porciones altas del tubo digestivo. De manera ocasional este tipo de anemia es un indicio para diagnosticar enteropatías por gluten. La infestación masiva por *Giardia lamblia* es causa de anemia ferropénica, y en México no es raro encontrarla.

Pérdida sanguínea

Las hemorragias son la causa más frecuente de anemia por déficit de hierro, tanto en el varón como en la mujer posmenopáusica

Tanto en el varón adulto como en la mujer posmenopáusica, las hemorragias son la causa más frecuente de anemia por déficit de hierro. En estos casos debe incluirse determinación de sangre oculta en heces (sensibilidad cercana a 90% y especificidad de 80%); es necesario tomar en cuenta los datos falsos positivos (por ingestión de hierro o carnes rojas), así como la posibilidad de cifras falsas negativas por hemorragia intermitente. En el cuadro 259-2 se anotan las causas más comunes de hemorragia.

El sitio más frecuente de hemorragia es el tubo digestivo y sus principales causas son úlcera péptica (gástrica o duodenal), hernia hiatal, diverticulosis y cáncer; es obvio que hay variaciones acordes con la edad (p. ej., las últimas dos causas son más frecuentes en el anciano). La ingestión crónica de antiinflamatorios y la presencia de hemorroides con frecuencia dan resultados positivos en la prueba de sangre oculta en heces, pero sólo en forma aislada ocasionan hemorragia grave. En algunos casos, a pesar de comprobarse la hemorragia a través del tubo digestivo, los estudios de rayos X y endoscopia no muestran el sitio de sangrado, lo cual se informa hasta en 15% de los casos. Se calcula que con mucha frecuencia la etiología de anemia ferropénica consiste en infestaciones por nematodos y cestodos, entre las que destacan las uncinarias; las áreas de mayor incidencia son las tropicales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La estrategia diagnóstica puede iniciar con la pregunta: ¿El paciente tiene anemia por deficiencia de hierro o algún otro tipo de anemia?

Como la depleción de hierro tiene evolución insidiosa, tal vez no haya manifestaciones clínicas. La anemia se detecta al efectuar exámenes de laboratorio indicados por otra razón, o en casos avanzados en que coexisten síntomas propios de las anemias en general (debilidad, fatiga fácil, palpitaciones y mareos) y datos de ferropenia (coiloniquia, lengua depapilada, estomatitis angular, pica y rara vez hemorragias retinianas con exudados).

Cuadro 259-2. Sitios más comunes de hemorragia aguda o crónica

Aparato respiratorio

- Epistaxis (origen múltiple)
- Hemoptisis (tuberculosis, bronquiectasias y cáncer)
- Malformaciones vasculares

Aparato digestivo

- Esófago (varices, úlcera péptica, reflujo gastroesofágico y hernia hiatal)
- Estómago (varices, úlcera péptica, neoplasia maligna, hernia hiatal)
- Intestino delgado (divertículo de Meckel, parasitosis, carcinoma, angiodisplasia, pólipo)
- Vía biliar (páncreas aberrante, carcinoma, traumatismo, rotura de aneurisma)
- Colon (amibiasis, carcinoma, divertículos, pólipos, hemangiomas, colitis ulcerativa crónica inespecífica)
- Recto (hemorroides, úlceras, fisuras, carcinoma)

Aparato genitourinario

- Hematuria (carcinoma, enfermedad de Goodpasture, enfermedad inflamatoria)
- Hemoglobinuria (hemólisis valvular, hemoglobinuria paroxística nocturna)
- Útero (adenomiomas, carcinoma, menstruación)

Flebotomía

- Donación sanguínea repetida
- Nosocomial (hospitalización prolongada, más frecuente en unidades de cuidados intensivos)
- Terapéutica (p. ej., policitemia vera)

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El cambio morfológico más temprano en la deficiencia de hierro es la anisocitosis; después aparece ovalocitosis. Si el déficit de hierro se agrava aparece anemia hipocrómica y se añade la presencia de células "en diana", así como eritrocitos en forma de lápiz o cigarro. No todas las anemias microcíticas-hipocrómicas son de tipo ferropénico; 5% de los casos corresponden a talasemias. Cuando hay disminución evidente de los nueve índices eritrocitarios, la concentración de hemoglobina es de 10 g/100 ml o menor.

Se ha encontrado leucopenia leve (entre 3 000 y 4 000/ml) en algunos pacientes no relacionada con la magnitud de la anemia; además, la cifra diferencial es normal y la frecuencia de este fenómeno no rebasa 15% de los casos.

La trombocitopenia es un hallazgo común en pacientes con anemia por deficiencia de hierro; no es una consecuencia directa, sino más bien una respuesta hematológica al sangrado crónico. Asimismo, se observa trombocitopenia hasta en 33% de los pacientes; esta reducción de la cifra plaquetaria se relaciona de manera directa con la magnitud de la anemia.

La cuenta de reticulocitos es normal o baja en la anemia ferropénica.

La evaluación de hierro en médula ósea es un método muy sensible para diagnosticar anemia por deficiencia de hierro; sin embargo, puede haber errores de interpretación si el paciente recibió transfusión o hierro parenteral, ya que los depósitos de hierro en médula podrían parecer normales aun en presencia de anemia ferropénica. La concentración de hierro sérico suele ser baja en quienes no han recibido tratamiento, e incluso puede ser normal en sujetos que recibieron hierro en cualquier forma antes del examen. También es posible que ocurra un error de laboratorio, ya que esta prueba es muy sensible y puede haber contaminación inadvertida, así como coexistencia de anemia por deficiencia de hierro con estados que reducen la concentración de este ion (cáncer, inflamación crónica).

Alrededor de 75% de los pacientes hospitalizados con anemia tienen deficiencia de hierro, anemia de las enfermedades crónicas o ambas

La ferritina sérica se correlaciona en forma estrecha con los depósitos de hierro corporales. La concentración de esta proteína $< 10 \mu\text{g/L}$ es característica de anemia por deficiencia de hierro; en presencia de concentraciones de 10 a $20 \mu\text{g/L}$ debe sospecharse este tipo de anemia. Esta prueba también se distorsiona si el paciente recibió hierro oral en las últimas tres semanas; la administración de hierro parenteral aumenta la concentración de ferritina a valores normales o supranormales en las primeras 24 horas, y estas cifras pueden persistir hasta por un mes.

La cuenta de protoporfirina eritrocitaria libre aumenta en enfermedades de la síntesis del hem, que incluyen deficiencia de hierro, intoxicación por plomo y anemias sideroblásticas. Esta sencilla prueba requiere sólo una pequeña cantidad de sangre y es altamente sensible. Es importante advertir que este examen no diferencia entre la anemia ferropénica y las que se relacionan con procesos malignos o estados inflamatorios.

Establecer la causa de la ferropenia es aún más importante que el propio diagnóstico de la entidad. No debe resolverse la sideropenia sin establecer la causa, lo que equivaldría a dar un tratamiento sintomático y no causal, ya que el déficit de hierro puede ser indicio de algún otro trastorno.

No debe resolverse la sideropenia sin establecer la causa; ello equivaldría a dar un tratamiento sintomático y no causal, ya que el déficit de hierro puede ser indicio de algún otro trastorno

Las lesiones del tubo digestivo (porciones superior e inferior) son frecuentes en pacientes con anemia ferropénica; se debe considerar el estudio endoscópico a la luz de los datos clínicos. En términos generales, la porción superior del tubo digestivo es el sitio de sangrado más frecuente tanto en jóvenes como en ancianos. Las lesiones coexistentes de ambas partes del tubo digestivo son muy raras. En el anciano asintomático, pero con factores de riesgo de cáncer colorrectal, debe efectuarse primero colonoscopia; si resulta normal se continuará con estudio de la porción superior del tubo digestivo.

TRATAMIENTO

Cuando no se cuenta con tecnología adecuada para realizar un estudio minucioso, la respuesta clínica al tratamiento es la confirmación del diagnóstico. Se administra hierro por vía oral, y sólo en casos seleccionados por vía parenteral (hay que tomar con limitaciones esta aseveración, ya que las anemias leves pueden responder de manera favo-

la dosis de hierro en adultos debe ser de 200 mg de hierro elemental al día, y se recomienda relacionarla con los alimentos para reducir efectos secundarios, pues no se ha demostrado que las nuevas preparaciones comerciales tengan menos efectos indeseables

rabie, aun cuando la causa sea un padecimiento grave, como cáncer). Tal vez haya aumento importante de la concentración de hemoglobina tres a cuatro semanas después de iniciar el tratamiento, el cual debe mantenerse cuando menos tres meses. A los 10 días de iniciado el control suele observarse incremento marcado de reticulocitos.

Es obvio que el tratamiento por vía oral es más seguro y económico. La dosis de hierro en adultos debe ser de 200 mg de hierro elemental al día, y se recomienda relacionarla con los alimentos para reducir efectos secundarios, pues no se ha demostrado que las nuevas preparaciones comerciales tengan menos efectos indeseables. La terapéutica parenteral se limita a pacientes con intolerancia gástrica o cuando hay duda sobre el cumplimiento de la terapéutica. Hay varias fórmulas para calcular la dosis por vía intravenosa, y la más sencilla consiste en déficit total de Fe = peso X (50 - 2.4 x hemoglobina). Debe cuidarse de manera especial el inicio de la administración intravenosa por el riesgo de reacciones alérgicas graves. La transfusión no está indicada, además de que es costosa y riesgosa.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Freire WB. Strategies of the Pan-American Health Organization/World Health Organization for the control of iron deficiency in Latin America. *Nutr Rev* 1997;55(6):183-8.
- Hurrell RF. Preventing iron deficiency through food fortification. *Nutr Rev* 1997;55(6):210-222.
- Rockey DC. Gastrointestinal tract evaluation in patients with iron deficiency anemia. *Semin Gastro Dis* 1999;10(2):53-64.
- Solomons NW. Weekly versus daily oral iron administration: are we asking the right questions? *Nutr Rev* 1995;53(11):326-7.
- Swain RA, Kaplan B, Montgomery E. Iron deficiency anemia. When is parenteral therapy warranted? *Postgrad Med* 1996;100(5):181-93.
- Viteri FE. Iron supplementation for the control of iron deficiency in populations at risk. *Nutr Rev* 1997;55(6):195-209.
- Waker AR. The remedying of iron deficiency: what priority should it have? *Brit J Nut* 1989;79(3):227-35.

260 ■ Anemia hemolítica

*Carlos Bazán Pérez
Rubén Aldrete Vázquez*

DEFINICIÓN

En las anemias hemolíticas ocurre destrucción prematura de eritrocitos y se han dividido en: *a)* extracorpúsculares, cuando el defecto se origina fuera del eritrocito, como en las de origen inmunitario o infeccioso, y *b)* intracorpúsculares, cuando el defecto se encuentra en la célula roja, como en hemoglobinopatías, defectos enzimáticos o de membrana. Se puede considerar que las anemias de origen extracorpúscular son adquiridas, y que en las de tipo intracorpúscular predominan las hereditarias. Las anemias hemolíticas extracorpúsculares se subdividen en cinco grupos (cuadro 260-1).

Es importante destacar que el paciente con hemólisis crónica suele tener anemia leve y asintomática. Los síntomas aparecen hasta que la hemoglobina disminuye a 8 g/100 ml o menos, cuando los ajustes cardiovasculares son ya insuficientes y aparecen datos de hipoxia tisular. Si se sospecha que un paciente tiene hemólisis, se debe poner especial atención en la historia clínica; es necesario determinar si el proceso es agudo o crónico, congénito o adquirido, así como otros datos orientadores. Conviene investigar antecedentes de consanguinidad, anemia familiar, ictericia, esplenomegalia, esplenectomía o colecistitis litiásica en sujetos jóvenes.

Cuadro 260-1. Clasificación de las anemias hemolíticas extracorpúsculares

Anemia hemolítica por isoimmunización	Anemia hemolítica autoinmunitaria
Anemia hemolítica producida por agentes físicos, químicos o infecciosos	Hemoglobinuria paroxística nocturna
	Síndrome de fragmentación eritrocitaria

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Ante la sospecha de hemólisis, la prueba más sencilla y económica es la determinación de bilirrubina no conjugada (indirecta), que no debe ser mayor a 1 mg/100 ml; la hiperbilirrubinemia no conjugada nunca excede de 4 mg/100 ml, excepto en el periodo neonatal, a menos que haya hepatopatía. Por desgracia, la sensibilidad de la prueba es moderada si se usa en forma aislada. Sin duda, la prueba de laboratorio más sensible para el estudio de estos pacientes es la de concentración de hepatoglobina. Cuando la hemólisis es dos veces mayor que la normal, la determinación de hepatoglobina en suero suele ser de cero, independientemente del diagnóstico final. Sin embargo, debe considerarse que esta proteína también es un reactante de fase aguda, y su concentración puede ser normal aunque haya hemólisis cuando coexisten inflamación aguda o neoplasia avanzada, así como en pacientes que reciben andrógenos. Como complemento para el estudio del estado hemolítico se utilizan hemoglobinemias y hemoglobinurias, así como hemosiderinuria en caso de hemólisis intravascular; la determinación de deshidrogenasa láctica subtipo 2 es particularmente útil.

El primer escrutinio en pacientes con hemólisis debe ser la prueba de Coombs (cuadro 260-2), para discernir entre trastorno de origen inmunitario (prueba positiva) y de origen no inmunitario (prueba negativa). En la figura 260-1 se muestra el algoritmo para el diagnóstico de estos casos.

ANEMIA HEMOLÍTICA POR ISOINMUNIZACIÓN

La causa más frecuente es por transfusión sin compatibilidad de grupo sanguíneo, y la mayor parte de las veces se debe a error en la tipificación. En ocasiones se trata de subgrupos sanguíneos de difícil clasificación, sobre todo en pacientes con múltiples transfusiones. Un error muy común es la sustitución de sangre en un paciente determinado al momento de la aplicación, por no haberlo identificado en forma adecuada. El cuadro clínico suele ser muy espectacular; se caracteriza por escalofríos, fiebre, angustia, malestar general intenso y reacciones alérgicas de gravedad variable. En la mayoría de los pacientes es suficiente con atender las recomendaciones en el momento de la transfusión y suspenderla de inmediato, además de prescribir apoyo sintomático. En casos de trasplante (en especial de riñón), los linfocitos que contiene el órgano trasplantado pueden iniciar la liberación de interleucinas, y en respuesta las células B del receptor producen anticuerpos que precipitan la hemólisis.

Los pacientes con enfermedades de la colágena tienen múltiples razones para desarrollar anemia, entre las cuales hay que destacar inflamación crónica (consumo de hierro); ingesta de antiinflamatorios no esteroideos y hemólisis por autoanticuerpos

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA

Sus manifestaciones clínicas son muy variables; hay formas leves, casi asintomáticas, y formas fulminantes. El cuadro clínico por lo regular consiste en ictericia, hepatosplenomegalia y anemia.

Cuadro 260-2. Guía para el estudio de la anemia hemolítica

- Si hay anemia en presencia de reticulocitos aumentados deberá sospecharse anemia hemolítica y solicitarse prueba de Coombs
- Si la prueba de Coombs es positiva, deberá considerarse la posibilidad de anemia hemolítica autoinmunitaria o defecto intracorpúscular; la anemia hemolítica microangiopática es más rara
- Si las cuentas eritrocitarias descienden en forma brusca y se descarta hemorragia o sobrehidratación, deberá sospecharse hemólisis
- En pacientes con trastorno hemolítico conocido y que desarrollen en forma súbita anemia, deberá sospecharse: a) crisis aplásica; b) crisis hemolítica, o c) crisis megaloblástica

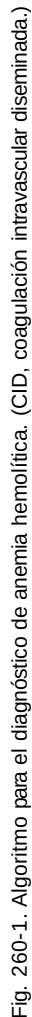


Fig. 260-1. Algoritmo para el diagnóstico de anemia hemolítica. (CID, coagulación intravascular diseminada.)

megalia, fiebre y signos propios de la anemia. El tratamiento debe orientarse a la causa primaria, que puede ser neoplasia o enfermedad del tejido conjuntivo. El uso de esteroides (prednisona en dosis inicial de 40 mg/m² de superficie corporal) suele ser eficaz, y en pacientes que no responden a esta terapéutica se sugiere esplenectomía combinada con inmunización contra neumococo. Se utilizan citotóxicos como ciclofosfamida y azatioprina en sujetos que no responden a los tratamientos previos. En algunos casos es útil la gammaglobulina humana liofilizada intravenosa en dosis de 400 mg/kg de peso suministrada en cinco días. La transfusión debe hacerse sólo en casos de urgencia, de preferencia con eritrocitos "lavados", ya que un estímulo antigénico de esta naturaleza puede perpetuar el fenómeno hemolítico. La timectomía es útil en niños y en ocasiones en adultos.

HEMOLISIS CAUSADA POR AGENTES FÍSICOS, QUÍMICOS O INFECCIOSOS

Este tipo de anemias tiene diversos mecanismos; su frecuencia es muy variable y depende del lugar geográfico. Destaca la ocasionada por el paludismo, aún frecuente en el sureste de México y la costa del Pacífico. Hay casos relacionados con infección sistémica o grave por estreptococo, estafilococo o neumococo (más frecuente en niños). En la meningococemia se vincula además con trombocitopenia. El cólera y la fiebre tifoidea de baja frecuencia también se relacionan con anemia hemolítica.

En sujetos con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G-6-PD), la exposición a numerosas sustancias químicas puede provocar anemia debida a desnaturalización de hemoglobina por oxidación; esto forma metahemoglobinemia, sulfohemoglobinemia y cuerpos de Heinz. La lista de sustancias químicas es larga, pero cabe mencionar las más frecuentes, como nitrofurantoína, ácido aminosalicílico, sulfametoxipiridazina, fenazopiridina, dapsona y otras sulfonas. En algunos casos, la hemólisis puede ocurrir en sujetos normales, en quienes el fenómeno aparece una a dos semanas después de la exposición.

Existen casos vinculados con infección sistémica o grave por estreptococo, estafilococo o neumococo (más frecuente en niños)

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA

Es una enfermedad rara de causa desconocida, cuya presentación clásica son crisis nocturnas, aunque no de manera estricta. En estadios avanzados se relaciona con pancitopenia, deficiencia de hierro y trombosis. Un defecto en la membrana del eritrocito ocasiona hemólisis que sensibiliza al eritrocito a la acción lítica del complemento; esta alteración puede aparecer en granulocitos y plaquetas.

El diagnóstico por lo general se establece entre el tercero y el quinto decenios de vida; ambos sexos se afectan por igual y las manifestaciones clínicas son debilidad, ictericia y hemólisis crónica. En casos graves hay dolor abdominal intenso que semeja abdomen agudo; en sujetos que se sometieron a laparotomía exploradora no se encuentran alteraciones que lo expliquen. No es raro que se asocie a infecciones por cursar con leucopenia o alteraciones funcionales de los leucocitos. La palidez y la ictericia se observan en las formas graves y prolongadas, que tal vez tengan relación al final con mielofibrosis; incluso en algunos pacientes se ha practicado trasplante de médula ósea, y en casos contados se informa evolución hacia leucemia mielógena aguda.

El tratamiento es poco eficaz. En algunos casos se han utilizado andrógenos con resultados variables. Las transfusiones deben "lavarse" y los anticoagulantes son de mediana eficacia para prevenir trombosis. El dextrán en venoclisis es de utilidad temporal, y su uso crónico incrementa el riesgo de hemorragia, aparición de anticuerpos y reacciones anafilácticas.

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad rara de causa desconocida cuya presentación clásica son crisis nocturnas, aunque no de manera estricta. En estadios avanzados se relaciona con pancitopenia, deficiencia de hierro y trombosis

SÍNDROME DE FRAGMENTACIÓN ERITROCITARIA

El traumatismo físico al sistema vascular da lugar al daño, que es continuo, ya que al lesionarse la membrana del eritrocito se pierde la estructura normal, se forman esquistocitos e incluso "cascos", "medias lunas", "triángulos" y microesferocitos. Las cau-

sas de este síndrome son anomalías de grandes vasos, púrpura trombocitopénica trombótica, coagulación intravascular diseminada, hemangiomas gigantes, carcinomas, eclampsia (síndrome HELLP) e hipertensión arterial maligna.

Las anemias hemolíticas hereditarias son aún más raras que las adquiridas. En la figura 260-1 se muestra el algoritmo para orientar su estudio.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Gross S, Roath S. Hematology. A Problem Oriented Approach. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996.
 Healey P, Jacobson E. Common Medical Diagnosis. An Algorithmic Approach. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994.
 Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, Windle JA. Autoimmune specificity. Haematology 1995;6(3):121-9.
 Wright MS. Drug-induced hemolytic anemias: increasing complications to therapeutic interventions. Clin LabSci 1999;12(2):115-8.

261 ■ Anemia aplásica

*Carlos Bazán Pérez
 Rubén Aid rete Vázquez*

En 50% de los casos la anemia aplásica es de causa desconocida (idiopática)

DEFINICIÓN

La anemia aplásica resulta de lesión de las células pluripotenciales de la médula ósea que daña su capacidad de proliferación y diferenciación. El término se restringe a casos en que la médula ósea presenta marcada hipocelularidad con la consiguiente aparición de pancitopenia (anemia, neutropenia y trombocitopenia). Muy pocos pacientes desarrollan aplasia selectiva de la serie roja. También debe diferenciarse de anemia mieloptísica, en la que se suprime la eritropoyesis por infiltración de médula ósea, tumores, granulomas o fibrosis.

La segunda causa de anemia aplásica se relaciona con sustancias químicas y medicamentos

EVOLUCIÓN

Este trastorno aparece como resultado de exposición a ciertos agentes químicos y físicos. Por su efecto tóxico directo, en algunos casos el daño se relaciona con la dosis; en otros depende de la sensibilidad de cada individuo, sin vinculación con la dosis recibida. Por la naturaleza de la enfermedad, es imposible precisar el momento en que aparece, pues hay casos leves y excepcionalmente casos de evolución fulminante. En pacientes que no reciben tratamiento la enfermedad conduce de manera invariable a la muerte por insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones bacterianas y hemorragia en diferentes niveles. Hay casos anecdóticos de recuperación espontánea después de algún tiempo. En enfermos graves, la evolución es letal en 75% de los casos, lo cual contrasta con 40 a 50% de mortalidad en casos moderados.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Si hay anemia vinculada con leucopenia, trombocitopenia o ambas, se considera que el OFigen es afección de la médula ósea

La incidencia anual es de dos a seis casos por un millón de habitantes. El estudio epidemiológico más amplio sobre este padecimiento se realizó en Europa e Israel a principios del decenio de 1980, con apoyo del fabricante de dipirone, fármaco al que se atribuyeron numerosos casos de anemia sin que pudiera demostrarse mayor riesgo con

su uso. Desde que se reconoció la enfermedad se ha identificado como un trastorno de sujetos jóvenes, aunque en la actualidad se sabe que presenta dos picos en el histograma de edades; el principal, entre los 15 y los 25 años, y un segundo de menor tamaño alrededor de los 60 años de edad. No se han demostrado diferencias en la incidencia por sexos, raza o área geográfica.

En México se realizó un estudio comparativo entre hospitales similares a los estadounidenses, y se encontró que los ingresos con este diagnóstico eran de seis a 12 por año, en tanto que en Estados Unidos sólo de uno a seis. No está claro si esto se debe a predisposición o ambiente favorable. Se ha implicado a fármacos en 25% de los pacientes con anemia aplásica, en contraste con 65% de los casos de agranulocitosis por fármacos (cuadro 261-1). En el decenio de 1960 se demostró que 80% de los pacientes en México tenían antecedentes de exposición a insecticidas. No se conoce la frecuencia de vinculación con infecciones virales, y se estima que es idiopática en 25% de las situaciones (cuadro 261-2).

Si la cuenta de reticulocitos no está incrementada, debe sospecharse daño medular y efectuar tanto aspirado de médula ósea como biopsia de hueso

Cuando los reticulocitos están aumentados y el frotis de sangre periférica no proporciona información, debe sospecharse hemoglobinuria paroxística nocturna

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de anemia aplásica obligan al paciente a solicitar atención médica cuando la reducción de las cifras celulares de cualquiera de las tres líneas celulares llega a niveles críticos; la trombocitopenia por lo común es la razón inicial. Aparecen equimosis sin traumatismo o cuando éste es mínimo, así como lesiones petequiales o gingivorragia espontánea o por cepillado dental. La presencia, ausencia o gravedad de la anemia no es útil para determinar la aparición de la enfermedad, ya que las cifras celulares de cada una de las tres líneas no disminuyen ni aumentan de manera simultánea. Característicamente, la infección no es la presentación inicial de este padecimiento. La caquexia, la esplenomegalia y la linfadenopatía no se vinculan con esta entidad, por lo que ante la sospecha de anemia aplásica mediante biometría hemática, pero en presencia de esas alteraciones, debe buscarse otra posibilidad diagnóstica, sobre todo de tipo maligno. La anemia aplásica es un diagnóstico "solitario"; si hay evidencia de alguna otra enfermedad, se sospechará que la pancitopenia es de tipo secundario, excepto en casos de artritis reumatoidea con aplasia medular secundaria a medicamentos (cuadro 261-3).

DIAGNOSTICO

En casos típicos, las cuantificaciones de las tres líneas celulares están deprimidas de manera uniforme. El frotis de sangre periférica muestra reducción obvia de células, y en términos generales se conserva la estructura normal. En ocasiones hay granulaciones tóxicas en los neutrófilos. Las plaquetas son de tamaño normal, no aumentadas como en casos de destrucción periférica. La cifra absoluta de reticulocitos es inexacta, ya que están muy disminuidos. Si el enfermo recibe transfusión antes del estudio, las cifras se alterarán y no podrá realizarse evaluación pronóstica. No hay alteraciones características de laboratorio, ni en el aspecto hematológico ni en el perfil bioquímico.

La médula ósea debe evaluarse en forma cuantitativa con relación a la celularidad y de manera cualitativa con respecto de la estructura de las células residuales. No efectuar aspirado de médula ósea y biopsia de hueso retrasa el diagnóstico, y no debe

No efectuar aspirado de médula ósea y biopsia de hueso retrasa el diagnóstico

Cuadro 261-1. Fármacos relacionados con anemia aplásica

Alfa-metildopa	Dapsona	Oro
Azatioprina	Difenilhidantoína	Procainamida
Bromosulfaleína	D-penicilamina	Rifampicina
Carbamazepina	Fenopropén	Sulfasalazina
Cefalotina	Indometacina	Tianfenicol
Cloranfenicol	Isoniazida	Valproato
Cloropropamida	Lindano	
Co-trimexazol	Metazolamida	

Cuadro 261-2. Causas de pancitopenia

I. Anemia aplásica
1. Idlopática
2. Constitucional (anemia de Fanconi)
3. Agentes químicos y físicos
a. Relacionados con la dosis: benceno, radiaciones ionizantes, antimetabolitos, alquilantes
b. Por idiosincrasia: cloranfenicol, fenilbutazona, sulfas, sales de oro, arsenicales e insecticidas
4. Mediada por inmunidad
5. Vinculada con varias alteraciones: hepatitis y otras virosis, fascitis eosinofílica, lupus eritematoso generalizado
II. Pancitopenia con celularidad de médula ósea normal o aumentada
1. Síndromes mielodisplásicos
2. Deficiencia de vitamina B ₁₂ y folatos
3. Hiperesplenismo
III. Hemoglobinuria paroxística nocturna
IV. Reemplazo de médula ósea
1. Neoplasias hematológicas
2. Tumor metastásico (no hematológico)
3. Enfermedades por almacenamiento
4. Mielofibrosis
5. Osteopetrosis

dudarse en tomar una segunda muestra en el sitio inicial o en el esternón, si es necesario. Es necesario considerar que la celularidad de la médula ósea disminuye con la edad; inicia su reducción de manera gradual a los 20 años y continúa hasta los 70; en el octavo decenio de vida es cercana a 30%. Para fines prácticos, en los adultos se acepta un límite inferior a 30% de celularidad de la médula ósea. También debe considerarse que la médula ósea se contrae con la edad y la enfermedad; por ello, la muestra obtenida del esternón con frecuencia es más celular que los especímenes obtenidos de la cresta iliaca. En una minoría de pacientes se encuentran "nidos de hematopoyesis", que suelen indicar mejor pronóstico, aunque es difícil extender su relevancia a todos los casos. En opinión de algunos expertos, deben hacerse dos aspirados sistemáticos de médula ósea en sitios diferentes; si revelan hipocelularidad, permiten establecer un diagnóstico más exacto.

El mejor indicador pronóstico del padecimiento son las cifras celulares de sangre periférica

El mejor indicador pronóstico del padecimiento son las cifras celulares de sangre periférica. Se utilizan los criterios de Camitta, que definen como enfermedad grave la presencia de dos de los siguientes factores: a) neutrófilos totales, < 500/ml; b) plaquetas, < 20 000/mm³, y c) reticulocitos corregidos, < 1%, según esta fórmula:

$$\text{Cuenta corregida de reticulocitos} = \frac{\% \text{ de reticulocitos} \times \text{hematócrito}}{0.45}$$

Valor normal: 0.5 a 1.5%

Cuadro 261-3. Clasificación de la anemia aplásica

Grave. Cuando dos de los **fres criterios** están presentes, además del criterio medular

- Neutrófilos, < 500/ml
- Plaquetas, < 20 000/mm³
- Reticulocitos corregidos, < 1 %
- Criterio "medular", cuando la celularidad es menor de 25% (grave) o mayor de 50% pero con menos de 30% de células hematopoyéticas

Moderada. Cuando no se reúnen los criterios anteriores pero están presentes dos de los siguientes:

- Neutrófilos, < 1 500/ml
- Plaquetas, < 40 000/mm³
- Reticulocitos corregidos, < 2%

En la figura 261-1 se muestra el algoritmo para facilitar el diagnóstico inicial de esta entidad nosológica.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Deben excluirse otras posibilidades de pancitopenia para sustentar el diagnóstico de anemia aplásica (cuadro 261-2).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la anemia aplásica en los últimos años ha cambiado con rapidez debido al desarrollo tecnológico. Estos pacientes deben ser atendidos en hospitales de alta especialización, que tengan recursos humanos y tecnológicos para ofrecer los mejores resultados, pues a pesar de condiciones óptimas, la mortalidad es elevada por las múltiples complicaciones que pueden presentarse.

En las formas moderadas de la enfermedad se han utilizado andrógenos (oximetolona o mesterolona) en dosis de 2 mg/kg de peso corporal hasta la remisión de la enfermedad, que puede tardar tres a seis meses. En 1977 se inició el uso de globulina gamma antilinfocito en pacientes con trastornos por causa inmunitaria, con medianos resultados por el incremento de complicaciones infecciosas. Después, y con mejores resultados, se usó globulina gamma antitimocito, que produjo remisiones prolongadas en mayor número de pacientes; sin embargo, en México no se dispone de este fármaco. En los tres o cuatro años últimos se han obtenido buenos resultados con globulina gamma humana liofilizada (disponible en México); pero sólo hay informes aislados de los casos tratados y hasta el momento no puede afirmarse que sea parte del tratamiento convencional. En general, los tratamientos con inmunosupresores brindan 40 a 50% de reacción, ya sea parcial o completa. La esplenectomía es inútil en el tratamiento de esta enfermedad, por lo que ya no se utiliza.

En las formas moderadas de la enfermedad se han utilizado andrógenos (oximetolona o mesterolona) en dosis de 2 mg/kg de peso corporal hasta la remisión de la enfermedad, que puede lograrse hasta tres a seis meses después

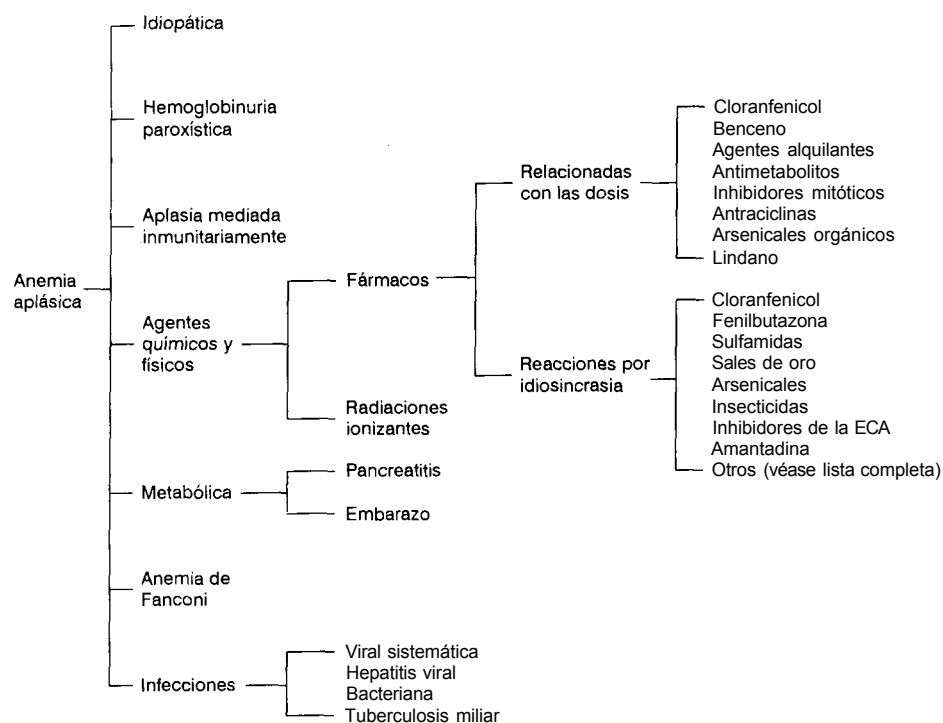


Fig. 261-1. Algoritmo para el diagnóstico de anemia aplásica. ECA, enzima convertidora de angiotensina.

En el decenio de 1980 se inició el trasplante de médula ósea para quienes tienen donador compatible; los resultados han sido muy satisfactorios, ya que la enfermedad se controla hasta en 80% de los casos, aunque su disponibilidad en México es limitada.

MEDIDAS DE APOYO

En general, no deben emplearse antibióticos profilácticos; su uso cuidadoso se hará cuando haya evidencia clínica de infección en los sitios más frecuentes (vías urinarias, pulmón, tubo digestivo, piel y tejidos blandos)

Cualquiera que sea la terapéutica disponible, la parte más importante del tratamiento consiste en suprimir el agente lesivo, si es posible identificarlo, y a la vez brindar al paciente las fracciones de sangre que requiera (plaquetas, eritrocitos). En general, no deben emplearse antibióticos profilácticos; su uso cuidadoso se hará cuando haya evidencia clínica de infección en los sitios más frecuentes (vías urinarias, pulmón, tubo digestivo, piel y tejidos blandos). Se habrá de elegir una combinación de espectro amplio (p. ej., cefalosporina de tercera generación más aminoglucósido) como tratamiento inicial, y luego modificarla de acuerdo con los cultivos. No debe olvidarse la profilaxis contra hongos.

Las transfusiones se aplicarán dependiendo de los síntomas del paciente y no para mantener valores arbitrarios de hemoglobina, ya que sus riesgos son bien conocidos. Lo más delicado en estos pacientes (que pueden requerir transfusiones múltiples) es la posibilidad de que produzcan isosensibilización, con la consiguiente hemólisis acelerada y empeoramiento de las cifras de hemoglobina durante el tratamiento crónico. Asimismo, se administrarán plaquetas cuando haya datos clínicos de hemorragia mucocutánea o las cifras sean de $20\,000/\text{mm}^3$ o menores. Se evitará el uso de productos sanguíneos provenientes de familiares cuando se tenga planeado efectuar trasplante de médula ósea, ya que el paciente puede desarrollar anticuerpos para antígenos menores, lo que empeora el pronóstico. No se administrarán concentrados leucocitarios, excepto en sujetos con neutropenia grave con infección por gramnegativos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bick RL (ed). Hematology. Clinical and Laboratory Practice. St Louis: Mosby Year Book, 1993.
 Handin RI, Lux SE, Stossel TP. Blood. Principles and Practice of Hematology. Philadelphia: JB Lippincott, 1995.
 Healey PM, Jacobson EJ. Common Medical Diagnoses: an Algorithmic Approach. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994.
 Mazza JJ (ed). Manual of Clinical Hematology. Boston: Little, Brown and Co, 1998.

262 ■ Esplenomegalia e hiperesplenismo

*Rubén Aldrete Vázquez
 Carlos Bazán Pérez*

INTRODUCCIÓN

El bazo es un órgano reticuloendotelial que participa en varias funciones: a) filtración de microorganismos y antígenos en el flujo sanguíneo; b) generación de respuestas humorales y celulares a antígenos extraños; c) secuestro y remoción de células sanguíneas normales y anormales; d) regulación del flujo sanguíneo portal, y e) hematopoyesis extramedular.

Las condiciones que provocan crecimiento del bazo son formas exageradas de funciones normales. A pesar de que hay una amplia variedad de enfermedades relacionadas con esplenomegalia, los mecanismos fisiopatológicos básicos son seis (cuadro 262-1):

1. Hiperplasia reticuloendotelial en enfermedades infecciosas (como endocarditis bacteriana) o autoinmunitarias (p. ej., síndrome de Felty). También ocurre en trastornos relacionados con destrucción de eritrocitos anormales, como esferocitosis hereditaria, talasemia y anemia de células falciformes.
2. Alteraciones del flujo sanguíneo esplénico en cirrosis hepática o trombosis venosa portal, hepática o esplénica.
3. Neoplasias primarias, como linfomas y angiosarcomas, o secundarias, como en leucemia o metástasis de tumores sólidos.
4. Hematopoyesis extramedular en metaplasia mieloidea u otros síndromes mieloproliferativos.
5. Infiltración esplénica con material anormal, como en amiloidosis y enfermedad de Gaucher.
6. Lesiones que ocupan espacio, como hemangiomas y quistes.

DIAGNOSTICO

Los síntomas más comunes son dolor y sensación de pesantez en hipocondrio izquierdo, que puede resultar de distensión o inflamación de la cápsula o de infarto. En condiciones normales rara vez se palpa el bazo, aunque 2 a 6% de la población puede tener bazo palpable sin que esto signifique enfermedad. Tal vez haya signos falsos positivos, como ocurre cuando hay estómago lleno de líquido, heces en colon, hepatomegalia debido al lóbulo izquierdo, carcinoma del ángulo esplénico del colon y pseudoquiste pancreático.

Los síntomas más frecuentes son dolor y sensación de pesantez en el hipocondrio izquierdo

El crecimiento del bazo puede verificarse y cuantificarse por ultrasonografía (el diámetro cefalocaudal normal es de 13 cm). La tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear pueden aportar información estructural para identificar quistes, tumores e infarto. La gammagrafía nuclear tiene la ventaja adicional de brindar información sobre tejido esplénico accesorio.

Como la esplenomegalia por lo general manifiesta un padecimiento sistémico, debe interrogarse al paciente sobre síntomas como fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, debilidad y disnea, entre otros. Los antecedentes de insuficiencia cardíaca derecha podrían sugerir congestión hepática y esplénica. Debe recabarse información sobre neoplasias, en particular hematológicas. El uso de fármacos podría despertar sospecha sobre reacciones de hipersensibilidad, como en el caso de difenilhidantoína y sulindac.

La rapidez con que se desarrolle la enfermedad suele aportar datos para el diagnóstico etiológico, de manera que el crecimiento rápido ocurre por hematoma traumático y linfoma de células grandes, a diferencia del quiste epidermoide, que crece en forma lenta.

La aparición de dolor agudo en el hipocondrio izquierdo con bazo crecido sugiere hematoma subcapsular, rotura o infarto esplénico. La rotura esplénica con hematoma a menudo sigue a traumatismo, pero puede ocurrir por padecimientos infecciosos como paludismo, fiebre tifoidea o mononucleosis infecciosa. Otros trastornos menos frecuentes de presentación aguda incluyen enfermedad metastásica difusa y hemorragia de quiste esplénico. En sujetos que presentan fiebre y crecimiento del bazo de curso agudo hay que considerar endocarditis bacteriana, mononucleosis infecciosa o histoplasmosis. En pacientes con adenopatía periférica, además de esplenomegalia y artralgias o erupción, es necesario descartar sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin o lupus eritematoso

Cuadro 262-1. Mecanismos fisiopatológicos de crecimiento del bazo

Hiperplasia reticuloendotelial	Hematopoyesis extramedular
Alteraciones del flujo sanguíneo	Infiltración esplénica
Neoplasias	Lesiones que ocupan espacio

La causa más común de esplenomegalia de curso crónico es la enfermedad hepática con hipertensión portal

generalizado. La anemia con hemorragia o sin ella sugiere anemia hemolítica autoinmunitaria, leucemia aguda o síndrome mieloproliferativo.

Entre los padecimientos de curso crónico, la causa más común es enfermedad hepática con hipertensión portal. Debe considerarse síndrome de Felty en sujetos con características clínicas de artritis reumatoidea y leucopenia. La linfadenopatía sugiere leucemia linfocítica crónica o linfoma. La plétora yugular y el hematócrito aumentado indican policitemia vera o enfermedad pulmonar crónica con insuficiencia cardíaca derecha.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El tamaño del bazo disminuye el número de posibilidades. La esplenomegalia masiva (cuadro 262-2), que se define como bazo palpable bajo el reborde costal >8 cm, es característica de pocas enfermedades, como leucemia granulocítica y linfocítica crónica, mielofibrosis y policitemia vera, leucemia de células peludas y linfoma no Hodgkin. En la figura 262-1 se muestra el algoritmo para el diagnóstico de esplenomegalia según el tamaño del bazo.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El uso adecuado de estudios de laboratorio para el diagnóstico etiológico de esplenomegalia es complejo, ya que no hay una secuencia establecida. Los primeros estudios deben ser biometría hemática y cuenta celular diferencial, ya que las enfermedades mieloproliferativas y linfoproliferativas están entre las principales causas de esplenomegalia. Se debe efectuar inspección de frotis sanguíneo para identificar células atípicas. Los hallazgos de la historia clínica deben orientar los estudios subsecuentes; esto es, radiografía de tórax, intradermorreacciones, hemocultivos, biopsia ganglionar, serología enfocada a detectar anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, prueba de Coombs, pruebas de función hepática, fosfatasa alcalina leucocitaria, aspirado de médula ósea y biopsia de hueso. En ocasiones se requieren laparotomía exploradora y esplenectomía.

HIPERESPLENISMO

Se denomina hiperesplenismo a la situación en la que el bazo elimina de la circulación cantidades excesivas de eritrocitos, granulocitos y plaquetas

Este término se aplica a la situación clínica en la que el bazo elimina de la circulación cantidades excesivas de eritrocitos, granulocitos o plaquetas. Los mecanismos incluyen mayor secuestro celular, alteraciones hemodinámicas del flujo esplénico o producción de autoanticuerpos dirigidos contra eritrocitos, granulocitos o plaquetas, que los hacen vulnerables al aclaramiento por macrófagos. Los criterios de diagnóstico incluyen: a) esplenomegalia; b) cualquier combinación de anemia, leucopenia o trombocitopenia; c) hiperplasia compensatoria de médula ósea, y d) curación por esplenectomía (en términos sencillos: "bazo grande" más "sangre vacía" más "médula llena") (cuadro 262-3). Además, aumenta el recambio celular en la línea afectada; p. ej., bandemia, reticulocitosis, etc. La morfología celular en sangre periférica es normal, aunque puede haber esferocitosis por el acondicionamiento metabólico que sufre el eritrocito en el tránsito lento a través de los sinusoides esplénicos.

Cuadro 262-2. Causas de esplenomegalia masiva

Leucemia granulocítica crónica	Policitemia vera
Leucemia linfocítica crónica	Leucemia de células peludas
Mielofibrosis y metaplasia mieloide	Linfoma no Hodgkin

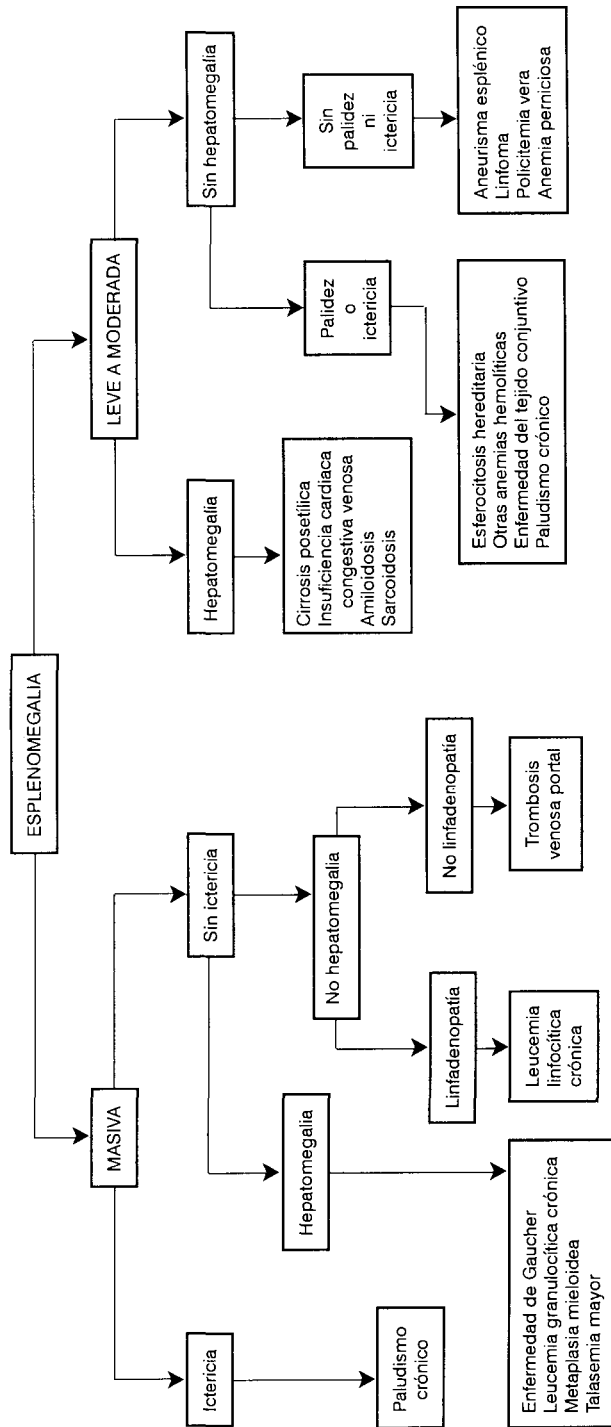


Fig. 262-1. Algoritmo para diagnóstico según el tamaño del bazo.

Cuadro 262-3. Criterios para el diagnóstico de hiperesplenismo

Esplenomegalia	Hiperplasia compensatoria de la médula ósea
Anemia, leucopenia o trombocitopenia	"Curación" por esplenectomía

LECTURAS RECOMENDADAS

- Djulgovic B. Reasoning and Decision Making in Hematology. New York: Churchill-Livingstone. 1993.
- Haley PM, Jacobson EJ. Common Medical Diagnoses: an Algorithmic Approach. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994.
- Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed New York: McGraw-Hill, 1998.

263 ■ Policitemia

Rubén Aldrete Vázquez
Carlos Bazán Pérez

DEFINICIÓN

Policitemia relativa es el aumento del hematócrito sin incremento de la masa eritrocitaria; eritrocitosis consiste en aumento del número de eritrocitos secundario a un estímulo (p. ej., hipoxemia), y eritremia se refiere al trastorno mieloproliferativo conocido como policitemia vera

Es el incremento del número absoluto de eritrocitos circulantes que por lo general se acompaña de aumento del hematócrito y de la hemoglobina. Suele haber hematócrito elevado sin incremento de la masa eritrocitaria en situaciones en que el volumen plasmático es bajo (policitemia relativa). Cuando el hematócrito es de 60% o mayor, casi siempre hay eritrocitosis verdadera; si es de 50 a 55% puede deberse a contracción del volumen plasmático (diarrea, vómito, diuresis o diaforesis profusa). El término eritrocitosis denota policitemia absoluta que ocurre en respuesta a algún estímulo conocido, por lo general hipoxemia, en tanto que eritremia se refiere al trastorno proliferativo clonal conocido como policitemia vera.

DIAGNOSTICO

Puede sospecharse la enfermedad por los antecedentes, los hallazgos físicos o las alteraciones de la biometría hemática (cuadro 263-1). Se recomienda incluir en el abordaje diagnóstico radiografía de tórax, electrocardiograma y determinación de la saturación de oxígeno arterial para buscar cardiopatía o neumopatía. Los estudios de imagen son útiles para determinar el tamaño de bazo y riñones con el fin de descubrir lesión productora de eritropoyetina. Aunque la mejor forma de distinguir policitemia vera de policitemia relativa es el estudio isotópico con cromo-51, se puede deducir que la presencia de policitemia corresponde a eritrocitosis verdadera por la relación entre el hematócrito y la posibilidad de que la masa eritrocítica esté realmente aumentada.

Cuadro 263-1. Procedimiento para establecer el diagnóstico de policitemia

- Determinar masa eritrocitaria por métodos isotópicos
- Verificar saturación arterial de oxígeno
- Estudios de imagen renales y de bazo
- Estudios especiales, como fosfatasa alcalina leucocitaria, B₁₂ y aspirado de médula ósea
- Determinar eritropoyetina

Como la eritrocitosis verdadera resulta sólo de incremento en la producción de eritrocitos, los estudios iniciales podrían orientarse a la medición de eritropoyetina; sin embargo, esta prueba no se realiza de manera sistemática en laboratorios clínicos. Cuando el nivel de eritropoyetina es bajo, el trastorno puede deberse a producción autónoma de eritrocitos por la médula ósea, como ocurre en la policitemia vera, lo que se apoya en determinación de fosfatasa alcalina leucocitaria, capacidad de fijación y niveles séricos de B₁₂, plaquetas y leucocitos totales (que están aumentados); la esplenomegalia es un hallazgo común y la médula ósea suele mostrar hiperplasia de todos sus elementos. Cuando el nivel de eritropoyetina es alto, el trastorno puede deberse a hipoxia, producción inadecuada de eritropoyetina por neoplasia o hemoglobina con alta afinidad por oxígeno. En estos casos no hay alteración de la cuenta leucocitaria o de plaquetas, ni presencia de hepatomegalia o esplenomegalia, y la médula ósea mostrará sólo hiperplasia de la serie eritroide (fig. 263-1).

En la policitemia vera, el aumento de producción de eritrocitos no es consecuencia de incremento de los niveles de eritropoyetina

PATOGENIA

En general, la causa más frecuente de policitemia es el tabaquismo, y la más común en no fumadores es la policitemia vera (cuadro 263-2). Cualquier enfermedad pulmonar que produzca hipoxia crónica puede ocasionar policitemia secundaria; el aumento de la viscosidad sanguínea que ocurre por policitemia eleva la presión arterial pulmonar, lo que en combinación con aumento de las resistencias pulmonares incrementa la posibilidad de hipoxemia. Las condiciones ventilatorias anormales en individuos muy obesos pueden causar hipoventilación alveolar y producir insaturación alveolar, eritrocitosis,

La causa más frecuente de policitemia es el tabaquismo, y la más común en no fumadores es la policitemia vera

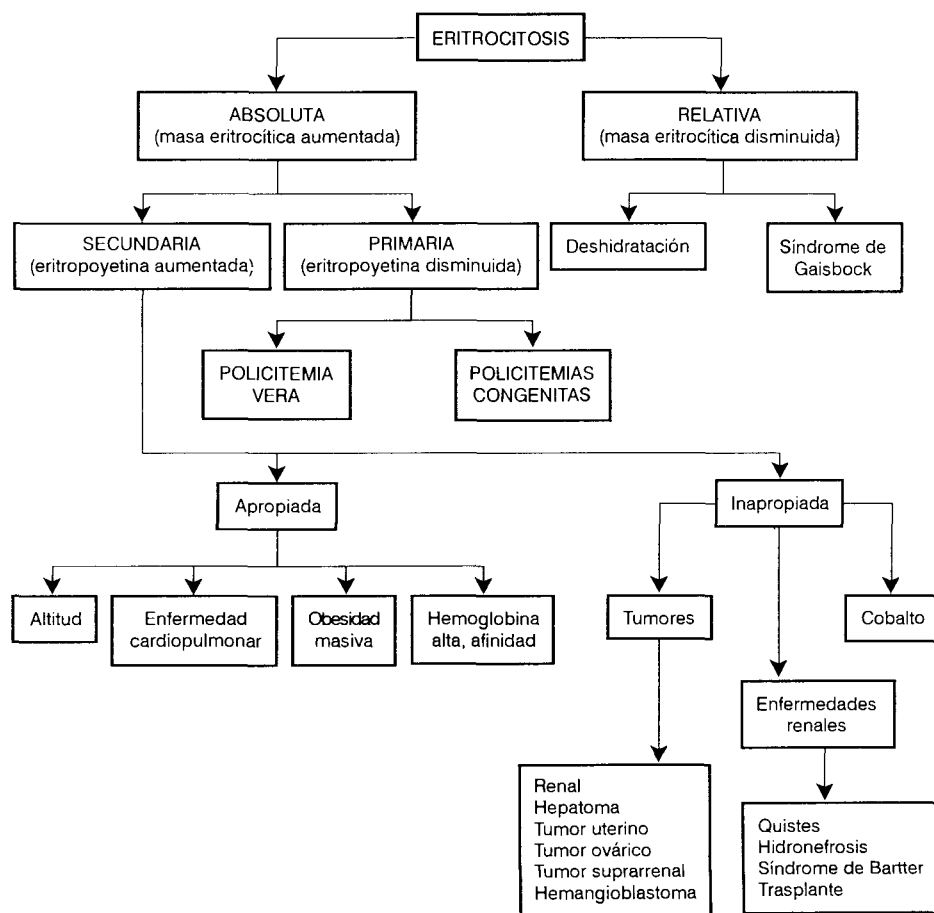


Fig. 263-1. Algoritmo diagnóstico de policitemia.

Cuadro 263-2. Causas de policitemia

Enfermedad pulmonar crónica	Quistes renales, hidronefrosis, estenosis de la
Permanencia en grandes altitudes	arteria renal y postrasplante renal
Corto circuito de derecha a izquierda	Hepatoma
Defecto del transporte eritrocitario de oxígeno	Feocromocitoma
Hipernefroma	Andrógenos y hormonas tiroideas

Algunos tumores, como el hipernefroma, el hepatoma, el hemangioblastoma cerebeloso y el feocromocitoma pueden secretar eritropoyetina ectópica

hipercapnia y somnolencia (síndrome de Pickick); esta alteración también puede presentarse en no obesos (síndrome de apnea del sueño).

La permanencia prolongada en lugares con gran altitud sobre el nivel del mar (más de 1 600 m) origina saturación defectuosa de la sangre arterial y estimula la producción de eritrocitos. Los cortos circuitos de derecha a izquierda a nivel cardiaco, pulmonar o de grandes vasos (como ocurre en las cardiopatías congénitas, p. ej., tetralogía de Fallot o síndrome de Eisenmenger) ocasionan eritrocitosis graves que pueden aumentar el hematócrito hasta en 80 a 86% y causar trombosis espontánea de cualquier sitio, incluso del sistema nervioso central. Los defectos en el transporte de oxígeno por eritrocitos debido a monóxido de carbono, metahemoglobinemia, sulfihemoglobinemia, niveles anormales de 2,3-difosfoglicerato, hemoglobina anormal con incremento de la afinidad por oxígeno y quizá ciertos defectos familiares recesivos raros en el transporte de oxígeno, culminan también en eritrocitosis. Puede ocurrir aumento en la producción de eritropoyetina en pacientes con quiste renal, hidronefrosis, estenosis de la arteria renal y trasplante renal por alteraciones en la circulación. Tumores como hipernefroma, hepatoma, hemangioblastoma cerebeloso y feocromocitoma, así como tumores uterinos, pueden secretar eritropoyetina ectópica. Los andrógenos y las hormonas tiroideas estimulan la producción de eritropoyetina y crean déficit de oxígeno en el riñón. Quizás el efecto androgénico se deba a hipertrofia renal sin incremento concomitante del aporte sanguíneo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas que se relacionan con el sistema nervioso central son cefalea, confusión, vértigo, tinnitus, defectos visuales y pérdida de memoria. Cuando el hematócrito llega a 60%, ocurre incremento importante de la viscosidad sanguínea y la entrega de oxígeno a tejidos declina de manera gradual. Hay mayor resistencia arterial pulmonar y caída del gasto cardiaco. La hemorragia y la trombosis son complicaciones frecuentes. Es recomendable efectuar flebotomía cuando el hematócrito sea $\geq 55\%$. En caso de policitemia vera se sugiere mantener el hematócrito en menos de 46 por ciento.

POLICITEMIA VERA

Las complicaciones más frecuentes de la policitemia vera son episodios hemorrágicos o trombóticos, y el desarrollo de segundas neoplasias

Es el ejemplo clásico de trastorno mieloproliferativo. La causa es mutación adquirida de la célula madre pluripotencial; en esta alteración se ha demostrado formación de colonias eritroides en ausencia de estímulo externo, como producción aumentada de eritropoyetina, cobalto u otros factores. Gracias a la clonación molecular del receptor de eritropoyetina fue posible demostrar la hipótesis de que ocurre mutación del gen receptor de eritropoyetina. Para establecer el diagnóstico de policitemia vera hay que descartar otras causas de incremento de la masa eritrocitaria y reunir los siguientes criterios: a) volumen de eritrocitos > 36 ml/kg en varones o > 32 ml/kg en mujeres; b) saturación de oxígeno $> 92\%$, y c) esplenomegalia (cuadro 263-3). En ausencia de esplenomegalia (75% de los casos) deben reunirse dos de los siguientes criterios: a) trombocitosis $> 400\,000/\text{mm}^3$ (observada en 50% de los casos); b) leucocitos $> 12\,000$ (sin fiebre ni infección); c) fosfatasa alcalina leucocitaria > 100 , y d) $B_{12} > 900$ pg/ml o transcobalamina $> 2\,200$ pg/ml. Estos criterios tienen mayor especificidad que sensibilidad, de tal forma que podrían no cumplirse todos en casos tempranos de policitemia vera. Las complicaciones más frecuentes son episodios hemorrágicos o trombóticos

Cuadro 263-3. Diagnóstico de policitemia vera

Exclusión de otras causas

Volumen de eritrocitos > 36 ml/kg en varones y > 32 ml/kg en mujeres

Saturación de oxígeno >92%

Esplenomegalia, trombocitosis, leucocitosis o fosfatasa alcalina leucocitaria elevada

y desarrollo de segundas neoplasias (leucemia mieloblástica aguda, metaplasia mieloi-de, linfomas y mieloma múltiple). El tratamiento incluye también flebotomías y mielo-supresión.

LECTURAS RECOMENDADAS

Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps JT. William's Hematology. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995.

Haley PM, Jacobson EJ. Common Medical Diagnoses: an Algorithmic Approach. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994.

Mazza JJ (ed). Manual of Clinical Hematology. Boston: Little, Brown and Co, 1998.

264 ■ Leucocitosis

Rubén Aldrete Vázquez
Carlos Bazán Pérez

INTRODUCCIÓN

En gran variedad de enfermedades, tanto hematológicas como infecciosas, inflamatorias y neoplásicas, ocurren alteraciones de los leucocitos, y hay diversos mecanismos que rigen su producción, distribución y funcionamiento. En condiciones basales, los factores que se elaboran en médula ósea, timo, ganglios linfáticos y bazo mantienen el control local. En la regulación normal participan estimulantes de colonias e interleucinas; las interleucinas 2 y 4 expanden las poblaciones de linfocitos T y B, respectivamente; el factor estimulante de colonias de granulocitos, al factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, y las interleucinas 1, 3, 5 y 6 intervienen en la producción de neutrófilos, monocitos y eosinófilos.

A partir de la cuenta total de leucocitos y la cuenta diferencial expresada en porcentaje se pueden efectuar deducciones clínicas; sin embargo, es más preciso expresar la cuenta absoluta total de cada tipo de leucocitos (cuadro 264-1).

DEFINICIÓN

La leucocitosis se define como el incremento en el número absoluto de leucocitos circulantes, cuyo límite normal superior es de $10\,000/\text{mm}^3$, aunque puede ser mayor durante la infancia. Es necesario establecer qué tipo de leucocitos causan la leucocitosis, la cual puede deberse a neutrofilia (es decir, cuenta de neutrófilos $> 7\,000/\text{mm}^3$). Los términos neutrofilia y granulocitosis se usan de manera indistinta, pero en sentido estricto el último se refiere a incremento en el número de cualquier tipo de leucocitos que contengan gránulos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos) (fig. 264-1).

ta leucocitosis se define como el incremento en el número absoluto de leucocitos circulantes, cuyo límite normal superior es de $10\,000/\text{mm}^3$

Cuadro 264-1. Causas de leucocitosis

Infecciones	Fármacos y químicos
Bacterias, hongos, virus, parásitos	Adrenalina
Inflamación	Esferoides
Infarto del miocardio	Digital
Infarto pulmonar	Heparina
Peritonitis	Litio
Enfermedad del tejido conjuntivo	Antiinflamatorios no esteroideos
Necrosis tumoral	Metabólicas
Hemorragia	Cetoacidosis diabética
Fisiológicas	Gota
Hematológicas	Eclampsia
Leucemia granulocítica crónica	Falla renal
Síndrome mieloproliferativo	

El término reacción leucemoide denota liberación reactiva de leucocitos. Esta alteración ocurre cuando se estimula en forma intensa la producción celular, que llega a alcanzar cifras de 25 000 a 50 000/mm³ y puede incluir la presencia de formas inmaduras. Semeja leucemia de manera superficial, pero la causa es distinta (como infección grave, toxinas, neoplasia o hemorragia aguda), por lo que debe diferenciarse de manera cuidadosa.

FISIOPATOLOGIA

Puede ocurrir neutrofilia por incremento en la producción de neutrófilos, liberación de éstos por la médula ósea o por defectos en la marginción

Puede ocurrir neutrofilia por incremento en la producción de neutrófilos, liberación de éstos por la médula ósea o por marginción defectuosa. Cerca de 90% de los neutrófilos se encuentran en la médula ósea, sólo 2 a 3% en la circulación y el resto en los tejidos. Los neutrófilos circulantes fluyen en el torrente sanguíneo o bien se adhieren en forma laxa al endotelio vascular (es decir, están "marginados").

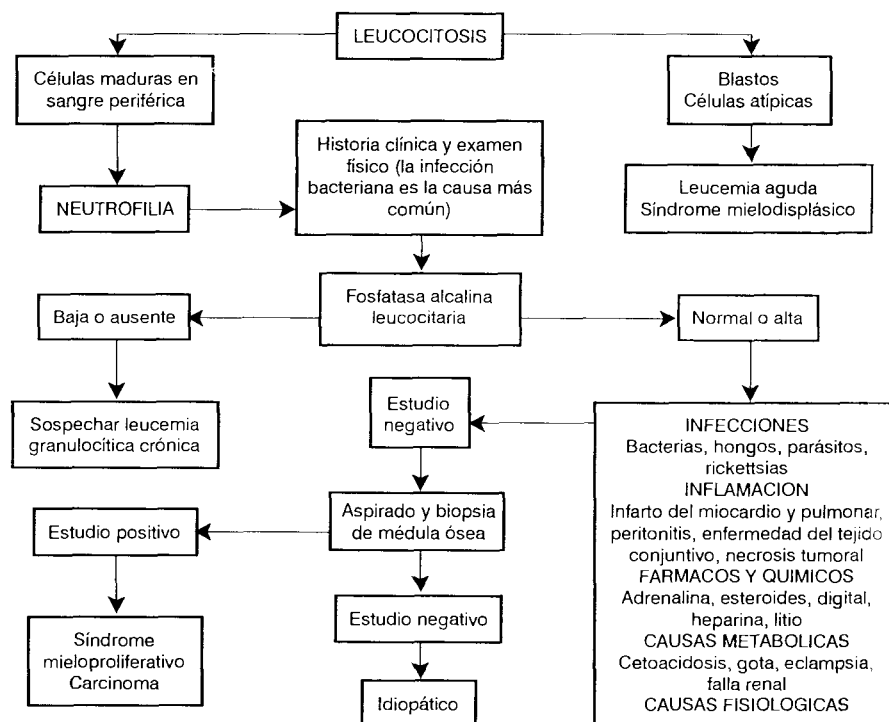


Fig. 264-1. Algoritmo para el diagnóstico de leucocitosis.

Debido a ejercicio, adrenalina o estímulos como frío, calor o estrés ocurre liberación leucocitaria rápida hacia la circulación sanguínea, proceso que se denomina "desmarginación". En la médula ósea se almacena una reserva de células maduras que se liberan como reacción a estrés, inflamación, infección vinculada con liberación de endotoxinas o administración de glucocorticoides (estos fármacos también pueden impedir la liberación de neutrófilos de la circulación a los tejidos).

Otros mecanismos menos comprendidos que conducen a neutrofilia aguda se vinculan con choque eléctrico, traumatismo, anestesia, intervención quirúrgica, cambios abruptos de temperatura e hipoxia. La neutrofilia crónica puede relacionarse con administración prolongada de glucocorticoides, enfermedades inflamatorias y ansiedad crónica. Por último, la proliferación autónoma de granulocitos es otro mecanismo cuyo resultado final podría ser leucocitosis.

En términos generales, debe distinguirse entre leucocitosis reactiva y trastorno hematológico primario, aunque este último es poco frecuente.

El proceso denominado "desmarginación" se debe a liberación leucocitaria rápida hacia la circulación sanguínea ocasionada por ejercicio, adrenalina o estímulos como frío, calor o pánico

ETIOLOGÍA

La causa más común de la enfermedad es la infección bacteriana aguda (cuadro 264-1). Trastornos inflamatorios como gota, enfermedades del tejido conjuntivo, necrosis tisular o infarto del miocardio o pulmonar pueden dar lugar a neutrofilia. En presencia de cetoacidosis debe despertarse la sospecha de proceso infeccioso o inflamatorio subyacente, aunque puede no haberlo, y la neutrofilia tal vez se deba sólo a descontrol metabólico. La neutrofilia que acompaña a varias neoplasias puede originarse en distintos mecanismos, como necrosis tumoral o producción de sustancia humoral inductora de neutrofilia.

Hay una amplia variedad de fármacos y toxinas que pueden causar neutrofilia, entre los que se encuentran digital, plomo, mercurio y benceno. El litio se ha utilizado para estimular la producción de neutrófilos en pacientes neutropénicos. La administración o sobreproducción de corticosteroides (como ocurre en la enfermedad de Cushing) causa neutrofilia porque incrementa la liberación de granulocitos por la médula ósea y disminuye la eliminación de neutrófilos circulantes.

Durante la hemorragia aguda hay cambio de la población marginal a la circulante e incremento de la liberación de neutrófilos por la médula ósea. Algunos tumores sólidos pueden producir neutrofilia sin invadir la médula ósea mediante secreción de factor estimulante de crecimiento de neutrófilos. Este fenómeno pertenece a los llamados síndromes paraneoplásicos.

Cuando los antecedentes y la exploración física no revelan la causa es necesario considerar la posibilidad de producción autónoma de neutrófilos. El descubrimiento de linfadenopatía y esplenomegalia merece especial atención. Las entidades hematológicas más importantes en estos casos son leucemia aguda, leucemia crónica y síndrome mieloproliferativo. Los procedimientos diagnósticos de mayor utilidad para diferenciar leucocitosis reactiva de trastorno hematológico primario son el estudio del frotis de sangre periférica, así como el aspirado y la biopsia de médula ósea. En la leucemia granulocítica crónica es útil determinar la fosfatasa alcalina leucocitaria, que típicamente está baja o ausente en este trastorno y normal o alta en otras alteraciones. De manera alternativa podrá buscarse el cromosoma Filadelfia, que es positivo en 95 a 97% de los casos de leucemia granulocítica crónica. Es importante mencionar que la presencia de cuerpos de Dohle o vacuolas citoplásmicas es casi patognomónica de proceso infeccioso.

Los procedimientos diagnósticos de mayor utilidad para diferenciar leucocitosis reactiva de trastorno hematológico primario son estudio del frotis de sangre periférica, así como aspirado y biopsia de médula ósea

LECTURAS RECOMENDADAS

- Haley PM, Jacobson EJ. Common Medical Diagnoses: an Algorithmic Approach. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994.
- Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998.

265 ■ Leucopenia

*Rubén Aldrete Vázquez
Carlos Bazán Pérez*

DEFINICIÓN

Leuopenia se refiere a valores de leucocitos en sangre periférica $<3\ 500/\text{mm}^3$

El término leucopenia se refiere a valores de leucocitos totales en sangre periférica $<3\ 500/\text{mm}^3$ en el adulto. La causa más frecuente e importante de este trastorno en clínica es la neutropenia. La linfopenia puede ser indicativa de entidad patológica, en tanto que la monocitopenia, la eosinopenia y la basopenia rara vez tienen importancia clínica. La susceptibilidad a enfermedades infecciosas se incrementa en forma súbita cuando la cuenta de neutrófilos cae a menos de $1\ 000/\text{mm}^3$; si es menor de $500/\text{mm}^3$ se pierde el control de la flora microbiana endógena, y cuando cae por debajo de $200/\text{mm}^3$ el proceso inflamatorio está ausente. La vulnerabilidad a la infección se relaciona también con la duración de la neutropenia, la integridad de otros mecanismos de defensa del huésped y la naturaleza del proceso patológico subyacente.

PATOGENIA

Los mecanismos de neutropenia incluyen defectos en la producción, la maduración, o en ambos, destrucción aumentada y distribución periférica excesiva de leucocitos

Los mecanismos de neutropenia incluyen defectos en la producción, la maduración, o en ambos, destrucción aumentada y distribución periférica excesiva de leucocitos.

Desde el punto de vista práctico, el médico debe preguntarse si la leucopenia se debe a trastorno hematológico primario o si refleja otras condiciones patológicas. Como primer paso es necesario determinar si están implicadas otras líneas celulares (pancitopenia); en este caso se recomienda efectuar aspirado y biopsia de médula ósea. Las entidades clínicas más importantes que se relacionan con neutropenia son anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, leucemia aguda, neutropenia inducida por fármacos y neutropenia por mecanismo inmunitario.

Un fármaco puede causar neutropenia ya sea relacionado con la dosis, o bien por idiosincrasia o mediación inmunitaria. El origen más frecuente quizás sea la supresión de médula ósea por citotóxicos e inmunosupresores (dependiente de la dosis). Los medicamentos más comunes en la neutropenia por idiosincrasia son cloranfenicol, propiltiouracilo, metimazol, fenotiazinas, sulfonamidas, fenilbutazona y anticonvulsivos.

Ocurre neutropenia mediada inmunológicamente cuando el fármaco sirve como hapteno y sensibiliza al neutrófilo o a sus precursores para ser destruidos, como en el caso de penicilinas, cefalosporinas y sulfas. En anemias megaloblásticas por deficiencia de B_{12} y folatos hay producción ineficaz en la que los neutrófilos defectuosos se destruyen dentro de la médula ósea; el número de precursores en médula ósea aumenta, pero son incapaces de madurar, y las células que lo logran y se liberan a la circulación son anormalmente grandes e hipersegmentadas.

Puede observarse neutropenia de origen autoinmunitario en numerosas enfermedades del tejido conjuntivo, como artritis reumatoidea, síndrome de Felty, lupus eritematoso generalizado, escleromixedema, síndrome de Sjögren y hepatitis autoinmunitaria. El mecanismo incluye complejos inmunitarios circulantes, anticuerpos contra antígenos (por lo general NA1 y NA2), así como daño a los precursores en médula ósea. En la mayor parte de los casos en adultos este trastorno se vincula con otras enfermedades autoinmunitarias.

La infiltración de la médula ósea por células tumorales disminuye la producción de células normales. Esta alteración ocurre por neoplasias hematológicas, pero también en

Las alteraciones de redistribución o sobrevida se deben a fármacos, infecciones, neutropenia cíclica, hiperesplenismo y enfermedad del tejido conjuntivo

caso de tumores metastásicos y mielofibrosis idiopática o secundaria. Hay otras formas de neutropenia mediadas genéticamente cuya gravedad es variable, desde las que son benignas hasta las que ponen en peligro la vida. La mayor parte resultan de producción o maduración defectuosa de neutrófilos en médula ósea.

El procedimiento diagnóstico que brinda mayor información en trastornos de producción es el aspirado y la biopsia de médula ósea.

Las alteraciones en la producción en médula ósea son ocasionadas por fármacos, anemia aplásica, leucemia aguda, síndrome mielodisplásico, mielofibrosis, tuberculosis, neoplasia y deficiencia de B₁₂ y folatos

ETIOLOGÍA

Son muchas las infecciones que pueden ocasionar neutropenia, y según el agente etiológico, el mecanismo puede ser producción anormal, marginación, utilización excesiva de neutrófilos o combinaciones de estos factores. Ciertas infecciones virales, como mononucleosis infecciosa, hepatitis viral e infección por VIH, pueden ocasionar neutropenia grave, quizá por infección de la célula madre hematopoyética. Además, en la infección por VIH se han descrito anticuerpos antineutrófilo, que aunados al tratamiento antiviral (como zidovudina) complican más el cuadro clínico. En otras infecciones, la neutropenia puede atribuirse a mayor adherencia del neutrófilo a la célula endotelial, como se ha propuesto en sarampión, influenza, paludismo e infección por rickettsias y babesia. La neutropenia con bacteriemia grave por gramnegativos (rara vez por grampositivos), e incluso por brucelosis y tifoidea, puede atribuirse a incremento de la marginación y utilización periférica. En tuberculosis, histoplasmosis y leishmaniasis, la neutropenia puede relacionarse con invasión de médula ósea y disminución de precursores mieloideos.

DIAGNOSTICO

Siempre debe evaluarse la posibilidad de infección, ya se sea como causa o como resultado de neutropenia; sin embargo, puede dificultarse su detección, ya que la exudación y la inflamación tal vez no sean manifiestas. El interrogatorio puede descubrir infecciones recurrentes o exposición a fármacos o toxinas, y los antecedentes familiares sugerir neutropenia hereditaria. Deben buscarse linfadenopatía y hepatosplenomegalia. La presencia de esplenomegalia podría sugerir destrucción aumentada de neutrófilos. La neutropenia suele presentarse con infecciones focales del aparato respiratorio, piel, cavidad oral, tejidos blandos o ganglios linfáticos (fig. 265-1).

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

En la biometría hemática deben cuantificarse las plaquetas para determinar si hay neutropenia selectiva o pancitopenia. El estudio de médula ósea es de suma importancia para determinar si la causa de neutropenia consiste en menor producción, defectos de maduración y liberación, o destrucción periférica. Otros estudios necesarios para evaluar la cinética leucocitaria (que se utilizan poco en la práctica clínica) incluyen estimulación con prednisona y epinefrina, neutrófilos marcados, cultivos con unidades formadoras de colonias y medición de niveles séricos de folatos, B₁₂ y cobre.

El estudio de médula ósea es de suma importancia para determinar la causa de neutropenia

TRATAMIENTO

La mayor parte de las neutropenias resultan de proliferación alterada en la médula ósea, que puede ser congénita o secundaria a infecciones o al uso de fármacos. Con el empleo de factor estimulante de colonias de granulocitos se ha obtenido notable incremento del número de neutrófilos, monocitos y, en menor magnitud, de eosinófilos. Casi se han eliminado las complicaciones infecciosas. Además de aumento en el número, estas células muestran profundos cambios, como aparición de cuerpos de Dohle, que sugieren incremento de la actividad funcional.

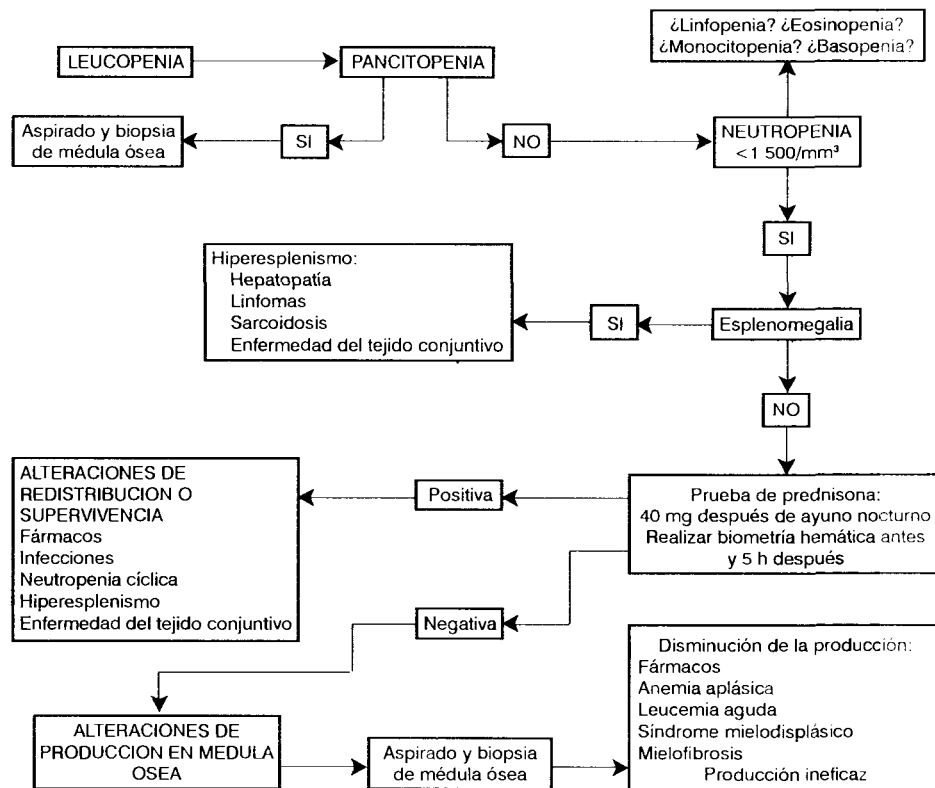


Fig. 265-1. Algoritmo para el diagnóstico de leucopenia.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Dale DC. Immune and idiopathic neutropenia. *Curr Opin Hematol* 1998;5:33-36.
- Haley PM, Jacobson EJ. *Common Medical Diagnoses: an Algorithmic Approach*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994.
- Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998.

266 ■ Eosinofilia

Rubén Aldrete Vázquez
Carlos Bazán Pérez

DEFINICIÓN

Eosinofilia es la presencia de más de 500 eosinófilos/mm³ en sangre periférica.

FISIOPATOLOGIA

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata o activación del complemento provocan liberación de eosinófilos en médula ósea; éstos expresan un receptor quimioatrayente específico y responden a una quimocina específica llamada eotaxina

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata o activación del complemento provocan liberación de eosinófilos en médula ósea; éstos expresan un receptor quimioatrayente específico y responden a una quimocina específica llamada eotaxina

específico y responden a una quimocina específica llamada eotaxina. La degranulación del mastocito libera histamina y factor quimiotáctico de la anafilaxis, que incrementa el número de receptores de complemento y amplifica la capacidad de lisis, sobre todo de parásitos, mediante proteínas con actividad de histaminasa, así como peroxidasa, lisofosfolipasa o ambas.

ETIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de la enfermedad son reacciones alérgicas e infestación por parásitos. Los fármacos implicados comúnmente incluyen eritromicina, penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, nitrofurantoína, ácido acetilsalicílico, clorpropamida, imipramina, yoduros, sales de oro, metotrexato, difenilhidantoína, hidralazina, carbamazepina, captopril y warfarina. Otros trastornos de causa alérgica, como asma y rinitis, se acompañan por lo general de eosinofilia. Si el asma es exacerbada o la complica un proceso infeccioso agudo tal vez no haya eosinofilia; la eosinopenia suele ser característica del proceso infeccioso.

La enfermedad de Addison se acompaña de eosinofilia leve, y su intensidad disminuye con la administración de corticosteroides.

Se ha informado eosinofilia hasta en 40% de pacientes después de radiación por carcinoma, en especial por neoplasias intraabdominales. De hecho, la eosinofilia puede ser signo concomitante de diversas neoplasias, ya sea por diseminación o por necrosis tumoral, lo cual es más probable en carcinomas del epitelio secretor de mucina, como carcinoma de colon, páncreas, pulmón, nasofaringe, adenocarcinoma de estómago y tiroides. También puede acompañar a la enfermedad de Hodgkin y al linfoma de células T (micosis fungoide). Las leucemias vinculadas con eosinofilia incluyen la de células T (síndrome de Sézary), la linfoblástica aguda y la granulocítica crónica.

Algunas enfermedades del tejido conjuntivo pueden presentar eosinofilia, como artritis reumatoidea, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener y síndrome de Churg-Strauss.

La eosinofilia grave se relaciona con infestación parasitaria por triquinosis, filariasis, esquistosomiasis y larva migratoria. Puede haber confusión con síndrome hipereosinofílico si se presentan hepatosplenomegalia y linfadenopatía periférica. Numerosos trastornos cutáneos se acompañan de eosinofilia, aunque en forma más consistente urticaria, penfigoide y pénfigo vulgar, dermatitis exfoliativa, pitiriasis rosada, lepra, granuloma facial, ictiosis, prurito secundario a ictericia y dermatitis herpetiforme.

Las causas más frecuentes de la enfermedad son reacciones alérgicas e infestación por parásitos

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El síndrome hipereosinofílico se considera diagnóstico de exclusión. Los criterios para definir este trastorno incluyen: a) eosinofilia persistente durante seis meses, por lo menos de $1\,500/\text{mm}^3$; b) ausencia de enfermedad alérgica, parasitaria o de otra causa conocida de eosinofilia (como síndrome de eosinofilia y mialgia vinculada con L-triptófano), y c) signos y síntomas atribuibles a enfermedad orgánica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La eosinofilia es más común en varones de 20 a 50 años de edad. Los pacientes sintomáticos refieren fatiga, mialgias, diaforesis y prurito. Pueden presentarse angioedema, erupción, tos, disnea, fiebre y rinitis. La afección del aparato cardiovascular se manifiesta como insuficiencia cardíaca izquierda en 80% de los casos. En estadios tempranos ocurre necrosis de la pared ventricular y del endocardio, que da lugar a la formación de trombos y complicaciones por embolización. Puede aparecer fibrosis de las valvas posteriores mitral y tricuspídea, lo cual provoca insuficiencia valvular y falla cardíaca. En cerca de 33% de los enfermos hay infiltrados pulmonares de predominio intersticial difuso. La afección del sistema nervioso central, que se presenta en 4 a 30% de los casos, se manifiesta por confusión, psicosis, ataxia, trastornos del lenguaje y coma;

El síndrome de Loeffler se distingue de otras eosinofilias con afección pulmonar, así como del síndrome hipereosinofílico, por su curso clínico benigno y corto

muchos pacientes desarrollan hemiparesia o neuritis periférica. Son comunes la anemia leve, las lesiones cutáneas, las complicaciones renales y la hepatosplenomegalia.

El síndrome de Loeffler se distingue de otras eosinofilias con afección pulmonar, así como del síndrome hipereosinofílico, por su curso clínico benigno y corto (resolución de una a tres semanas); se caracteriza por infiltrados pulmonares fugaces y puede deberse a infestación parasitaria, micótica, sarcoidosis y poliarteritis nudosa. Hay controversia en cuanto a la caracterización de síndrome hipereosinofílico y leucemia eosinofílica (muy rara) como entidades clínicas distintas, por la sobreposición de síntomas. Los criterios de diagnóstico de leucemia eosinofílica incluyen: a) eosinofilia persistente relacionada con formas inmaduras en sangre o médula ósea; b) más de 5 % de blastos en médula ósea; c) infiltración tisular por eosinófilos inmaduros, y d) curso clínico agudo que se acompaña de anemia y trombocitopenia (fig. 266-1).

Hay varios trastornos inmunitarios que se vinculan con eosinofilia, como síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper-IgE, síndrome de Job y deficiencia selectiva de IgA. La administración de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos con frecuencia conduce a eosinofilia transitoria. Entidades poco frecuentes relacionadas con autoinmunidad y eosinofilia incluyen miositis y fascitis eosinofílica, cistitis, gastroenteritis y hepatitis eosinofílica.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Antes de iniciar la evaluación diagnóstica debe suspenderse cualquier fármaco y repetir la biometría hemática dos semanas después. Deben examinarse las heces en busca de huevecillos o parásitos. La radiografía de tórax es imprescindible en pacientes con síntomas pulmonares, por la posibilidad de síndrome de Loeffler u otros síndromes eosinofílicos con afección pulmonar.

El estudio de médula ósea es necesario sobre todo en pacientes con anemia y trombocitopenia, y para diferenciar síndrome hipereosinofílico de leucemia eosinofílica. Si el sujeto presenta alguna causa conocida de eosinofilia, como asma, rinitis o parasitosis, debe tratarse y revalorarse posteriormente.

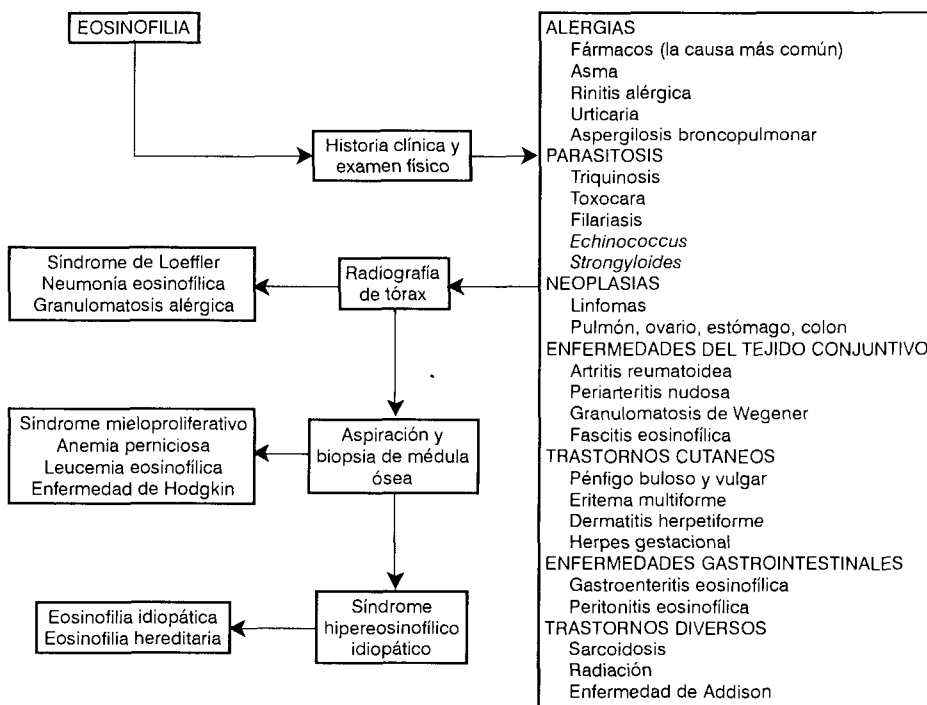


Fig. 266-1. Algoritmo para el diagnóstico de eosinofilia.

TRATAMIENTO

A los pacientes con síndrome hipereosinofílico asintomáticos o sin evidencia de disfunción orgánica se les puede observar solamente y vigilar a intervalos de tres a seis meses. Si presentan síntomas, el tratamiento inicial consiste en corticosteroides. Si la respuesta clínica es mala, deben tratarse con agentes citotóxicos como hidroxiaurea. El interferón alfa ha mostrado utilidad incluso en sujetos que no responden a hidroxiaurea. Los pacientes con fenómenos tromboembólicos deben ser tratados con anticoagulantes orales.

A los pacientes con síndrome hipereosinofílico asintomáticos o sin evidencia de disfunción orgánica se les puede observar solamente y vigilarlos a intervalos de tres a seis meses. Si presentan síntomas, el tratamiento inicial consiste en corticosteroides.

LECTURAS RECOMENDADAS

Haley PM, Jacobson EJ. Common Medical Diagnoses: an Algorithmic Approach. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994.

Handin RI, Lux SE, Stossel TP. Blood. Principles and Practice of Hematology. Philadelphia: JB Lippincott, 1995.

Mazza JJ (ed). Manual of Clinical Hematology. Boston: Little, Brown and Co, 1998.

267 ■ Trombocitosis

*Rubén Aldrete Vázquez
Carlos Bazán Pérez*

INTRODUCCIÓN

La trombocitosis consiste en cuenta de plaquetas mayor de $450\,000/\text{mm}^3$ y puede ocurrir por: a) producción autónoma o primaria, que también se conoce como trombocitemia esencial; b) aumento transitorio o fisiológico de plaquetas, y c) trombocitosis reactiva o secundaria.

Una cuenta elevada de plaquetas *per se* sólo es peligrosa en la trombocitosis esencial; sin embargo, la trombocitosis secundaria con frecuencia es manifestación de enfermedad subyacente grave.

La trombocitosis puede aparecer en forma asintomática, pero puede causar trombosis, sobre todo en ancianos o sujetos con aterosclerosis sintomática. El sangrado anormal es raro.

La trombocitosis transitoria se debe a movilización de plaquetas preformadas y no a incremento de su producción. Las plaquetas se desprenden de una población que al parecer se almacena en la vasculatura pulmonar y esplénica, lo que ocurre después de ejercicio o estrés, y con la liberación o administración de adrenalina. Suele encontrarse como alteración aislada, ya que el resto de la biometría hemática es normal.

La trombocitosis reactiva se debe a incremento verdadero de la producción de plaquetas, cuya cifra podría superar $500\,000/\text{mm}^3$. Por lo general es secundaria a varias enfermedades infecciosas e inflamatorias, hemorragia aguda, neoplasias y deficiencia de hierro. Se desconoce el mecanismo causal, pero se sabe que al menos de manera parcial ocurre por liberación de factores como interleucinas 1, 2, 3, 6 y 11. Los valores de plaquetas se normalizan cuando se trata el trastorno fundamental. Si los otros componentes de la biometría hemática son anormales, la trombocitosis podría ser secundaria a enfermedad hematológica vinculada, como policitemia vera u otro trastorno mieloproliferativo.

La trombocitosis consiste en cuenta de plaquetas $>450\,000/\text{mm}^3$

Los mecanismos fisiopatológicos son: producción autónoma, incremento transitorio, trombocitosis reactiva o secundaria

La trombocitosis esencial o trombocitemia se considera diagnóstico de exclusión

Esta enfermedad es un trastorno mieloproliferativo muy semejante a la policitemia vera

Cuando los antecedentes, el examen físico y la biometría hemática no aportan información suficiente para establecer el diagnóstico, debe realizarse aspiración de médula ósea. Los niveles elevados de fibrinógeno hacen sospechar reacción de fase aguda, que ayuda a diferenciar trombocitosis de trombocitemia esencial.

La esplenectomía puede generar niveles elevados de plaquetas, en ocasiones superiores a $1\,000\,000/\text{mm}^3$. Esta alteración se presenta por lo general en los primeros días del posoperatorio, y tiende a normalizarse en los siguientes dos meses. Esto contrasta con la esplenectomía que se efectúa por anemia hemolítica o eritropoyesis inefectiva, en que la anemia no corregida puede ocasionar trombocitosis en forma indefinida.

La vincristina puede interferir con la regulación de la trombopoyesis y estimular la producción de plaquetas, lo cual da lugar a trombocitosis. Se ha informado de trombocitosis "de rebote", la cual ocurre después de iniciar el tratamiento por deficiencia de B_{12} , igual que al tratar púrpura trombocitopénica idiopática con corticosteroides.

La trombocitosis esencial o trombocitemia se considera diagnóstico de exclusión. Por lo común la cuenta plaquetaria excede de $1\,000\,000/\text{mm}^3$ sin evidencia de enfermedad vinculada. Hay leucocitosis en 90% de los casos y esplenomegalia en ocho de cada 10 sujetos (ninguna de estas condiciones se presenta en la trombocitosis reactiva). El estudio de médula ósea muestra incremento marcado del número de megacariocitos. La trombocitemia es una de varias entidades vinculadas de la célula madre pluripotencial, denominadas trastornos mieloproliferativos. Aunque se relacionan con trombocitosis, estas alteraciones tienen marcadores diagnósticos que ayudan a diferenciarlos.

Según el Grupo para el Estudio de la Policitemia Vera, deben utilizarse los siguientes criterios para el diagnóstico de trombocitemia (cuadro 267-1): a) cifra de plaquetas mayor de $600\,000/\text{mm}^3$; b) masa eritrocitaria normal o hemoglobina $< 13\text{ g}/100\text{ ml}$; c) hierro tefible en médula ósea o falta de respuesta al tratamiento con hierro para elevar la hemoglobina; d) ausencia de fibrosis en médula ósea; e) ausencia de cromosoma Filadelfia, y f) ausencia de causa conocida de trombocitosis reactiva (fig. 267-1).

Las principales causas de morbilidad y mortalidad son episodios hemorrágicos o trombóticos. Típicamente se presentan hemorragias superficiales en piel y mucosas. Son más frecuentes las complicaciones trombóticas arteriales que las venosas. Puede aparecer isquemia cerebrovascular y digital (eritromelalgia). Los valores elevados de plaquetas son una característica dominante, pero con la expansión de la clona neoplásica se afectan todas las líneas celulares. Es más frecuente en adultos con edad media de 50 años. El diagnóstico diferencial se hace con otros trastornos mieloproliferativos y trombocitosis reactiva.

TRATAMIENTO

La decisión más importante consiste en determinar si es necesario disminuir la cuenta de plaquetas (citorreducción). Aún hay controversia sobre la utilidad del tratamiento citorreductor en pacientes asintomáticos con trombocitemia, y en general se reserva para sujetos con trombosis o sangrado

La decisión más importante consiste en determinar si es necesario disminuir la cuenta plaquetaria (citorreducción). Hay controversia sobre la utilidad del tratamiento citorreductor en pacientes asintomáticos con trombocitemia, y en general se reserva para sujetos con trombosis o sangrado.

Se han utilizado con éxito agentes alquilantes, como busulfán, melfalán o clorambucil para reducir la cuenta plaquetaria; sin embargo, estos fármacos cayeron en desuso porque pueden generar transformación leucémica. Por su facilidad de uso y carencia de efectos tóxicos graves, la hidroxiurea es el medicamento de primera elección; su único efecto tóxico significativo es la mielosupresión, sobre todo la leucopenia. El interferón alfa recombinante es muy efectivo, por lo general seguro y de acción rápida; es probable que disminuya la cuenta plaquetaria por su acción antiproliferativa en los megacariocitos. Otro fármaco que ha mostrado eficacia es el anegrelide, incluso en pacientes

Cuadro 267-1. Criterios para el diagnóstico de trombocitemia esencial

Cuenta persistente de plaquetas $>600\,000/\text{mm}^3$	Ausencia de fibrosis en médula ósea
Volumen eritrocitario normal o hemoglobina $< 13\text{ g}/100\text{ ml}$	Ausencia de cromosoma Filadelfia
Tinción positiva de hierro en médula ósea	Ausencia de trombocitosis reactiva

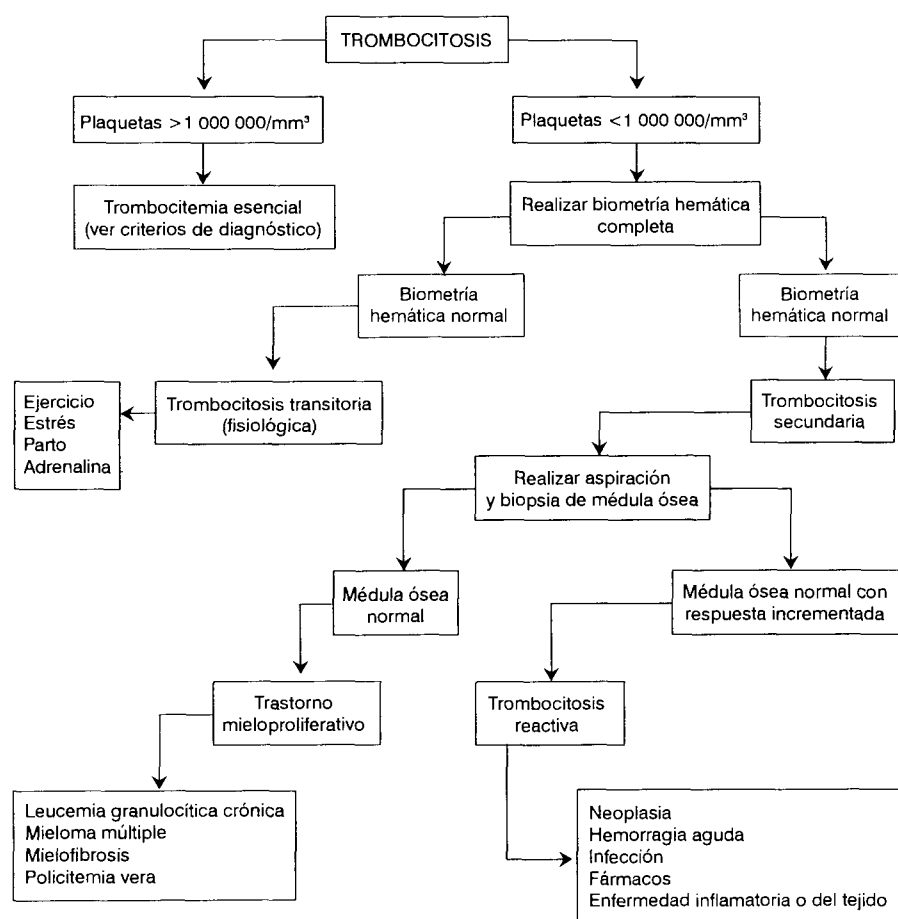


Fig. 267-1. Algoritmo para el diagnóstico de trombocitosis.

refractarios a otros esquemas terapéuticos; sin embargo, la suspensión del tratamiento ocasiona recaídas rápidas. El objetivo consiste en mantener las plaquetas en cifras menores de $600\,000/\text{mm}^3$ sin disminuir los granulocitos a menos de $1\,500/\text{ml}$. Los pacientes con trombosis o hemorragia no controlados deben traerse de urgencia con plaquetoféresis. La aspirina y el dipyridamol son útiles en la prevención de trombosis e isquemia. No debe practicarse esplenectomía, ya que después de efectuarla puede aumentar aún más el número de plaquetas circulantes.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Haley PM, Jacobson EJ. Common Medical Diagnoses: an Algorithmic Approach. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994.
- Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998.
- Brian MC, Carbone PP. Current Therapy in Hematology. 5th ed. St Louis: Mosby Year Book, 1995.

268 ■ Trombocitopenia

Rubén Aldrete Vázquez
Carlos Bazán Pérez

DEFINICIÓN

Se denomina trombocitopenia a la cifra de plaquetas menor de $150\,000/\text{mm}^3$

Se denomina trombocitopenia a la cifra de plaquetas menor de $150\,000/\text{mm}^3$. Se han descrito diferentes mecanismos en su génesis, como disminución de la producción en médula ósea, incremento del secuestro esplénico y destrucción acelerada. Puede ocurrir pseudotrombocitopenia cuando las plaquetas se aglutinan al utilizar ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante. En ocasiones se forman rosetas alrededor de neutrófilos (satelitismo), lo que da por resultado cifras bajas.

Al confirmarse la presencia de este trastorno debe realizarse historia clínica cuidadosa. El interrogatorio dirigido debe incluir gravedad y características del sangrado, uso de fármacos y abuso de alcohol, consumo de agua quinada y otras fuentes de quinina, uso de drogas inyectables, hemotransfusiones previas y otros factores de riesgo de infección por VIH, hepatopatía, antecedentes familiares de trombocitopenia y otras enfermedades intercurrentes.

DIAGNOSTICO

Para establecer el diagnóstico es necesario realizar frotis de sangre periférica, que podría sugerir microangiopatía trombótica (fragmentación eritrocítica), septicemia (leucocitosis, granulaciones tóxicas), leucemia (blastos, leucocitos atípicos), megaloblastosis (macroovalocitos, neutrófilos hipersegmentados) y otros trastornos. El estudio de médula ósea rara vez es útil en pacientes con trombocitopenia aislada que casi siempre cursan con aumento del número de megacariocitos, en contraposición con lo que ocurre en la pancitopenia. El estudio de inmovilización por anticuerpos monoclonales contra antígenos plaquetarios ha demostrado utilidad en el diagnóstico de trastornos autoinmunitarios. En la figura 268-1 se muestra el algoritmo para el diagnóstico de trombocitopenia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La única manifestación clínica es la tendencia al sangrado. Es característico el sangrado excesivo en la menstruación o después de punción de un vaso sanguíneo, intervención quirúrgica menor o extracción dental.

Las petequias son signo de trombocitopenia grave. Aparecen en zonas declive, sobre todo cerca de los tobillos. Conforme se agrava la enfermedad, se vuelven más extensas y confluyen (púrpura), a la vez que aparecen epistaxis y equimosis. En casos muy graves, la púrpura puede afectar cualquier zona de la piel, conjuntiva, mucosas y retina. En ocasiones llega a producirse hemorragia intracraneal espontánea, a menudo fatal. En general, el sangrado espontáneo es raro a menos que la cuenta plaquetaria sea menor de $20\,000/\text{mm}^3$. Debe diferenciarse de las petequias que aparecen en otras entidades clínicas, como púrpura senil, enfermedad de Cushing y piel atrófica, semejantes de manera parcial a las que se producen por trombocitopenia.

Por último, sólo se observan algunas manifestaciones hemorrágicas, como hemartrosis, en pacientes con trastornos de factores de la coagulación y no de plaquetas. Otros hallazgos útiles para el diagnóstico diferencial incluyen esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía y fiebre.

Los mecanismos fisiopatológicos consisten en disminución de la producción en médula ósea, incremento del secuestro esplénico y destrucción acelerada

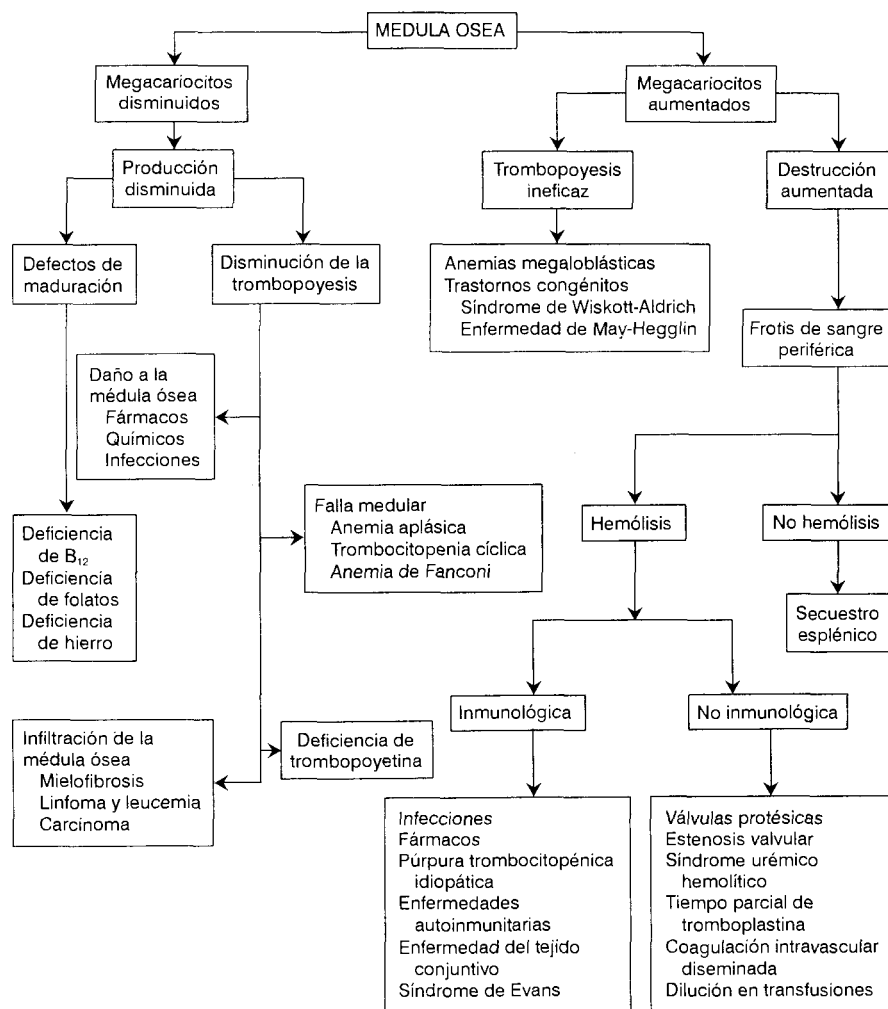


Fig. 268-1. Algoritmo para el diagnóstico de trombocitopenia.

Disminución de la producción

Rara vez se observa déficit de la producción plaquetaria sin alteraciones en la producción de leucocitos y eritrocitos, por lo que son previsibles grados variables de leucopenia y anemia. La causa más frecuente es panhipoplasia medular secundaria a quimioterapia o radioterapia para supresión de médula ósea, pero puede ocurrir por idiosincrasia a fármacos como cloranfenicol, fenilbutazona, sales de oro, fenitoína, sulfonamidas, etanol, tiazidas y estrógenos, o como consecuencia de aplasia medular, mielofibrosis o infiltración por células neoplásicas (como en leucemia aguda, linfomas y carcinomas, sobre todo de mama, pulmón, riñón, próstata y estómago) (cuadro 268-1).

En ocasiones, la trombocitopenia aislada es la manifestación inicial de falla medular en la anemia aplásica o el síndrome mielodisplásico.

La maduración defectuosa de megacariocitos ocurre en la anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B₁₂ o folatos, igual que en la anemia por deficiencia grave de hierro y síndromes dismielopoyéticos. En estos casos se observa número normal de megacariocitos que indica trombopoyesis ineficaz. Puede ocurrir depresión grave de médula ósea por ingestión de grandes cantidades de alcohol.

Los megacariocitos a menudo son sitio de replicación viral con disminución subsiguiente de su maduración, como en sarampión, influenza, rubéola, mononucleosis infecciosa, infección por parvovirus y dengue.

En ocasiones, la trombocitopenia aislada es la manifestación inicial de anemia aplásica o síndrome mielodisplásico

Cuadro 268-1. Factores que disminuyen la producción de megacariocitos

Panhipoplasia medular por quimioterapia o radioterapia	Deficiencia de B ₁₂ y folatos
Reacción por idiosincrasia a fármacos	Infecciones virales
Infiltración de médula ósea	Hipoplasia amegacariocítica congénita
Maduración defectuosa de megacariocitos	Síndrome de trombocitopenia con ausencia de radio

Hay trastornos medulares raros que afectan en forma selectiva la producción de megacariocitos, como hipoplasia amegacariocítica congénita y síndrome de trombocitopenia con ausencia de radio.

Secuestro esplénico

Cuando hay esplenomegalia aumenta la fracción secuestrada. Puede observarse leucopenia con cuenta diferencial normal y niveles casi normales de hemoglobina. Las causas más comunes de esplenomegalia son hipertensión portal secundaria a enfermedad hepática, infiltración esplénica por trastornos mieloproliferativos o linfoproliferativos o macrófagos en enfermedades por almacenamiento (como enfermedad de Gaucher) (cuadro 268-2). Los pacientes con linfoma, leucemia o síndrome mieloproliferativo presentan esplenomegalia e infiltración de médula ósea.

La esplenectomía corrige la cuenta plaquetaria, pero rara vez es necesaria si la causa es hiperesplenismo; sin embargo, puede ser muy útil si además hay otro mecanismo que lleve a trombocitopenia, como infiltración de médula ósea.

Destrucción acelerada

En contraste con los otros dos mecanismos, por lo común no hay alteración de leucocitos, eritrocitos o médula ósea, ni crecimiento esplénico. Diversos factores pueden acortar la supervivencia de las plaquetas, pero se distinguen sobre todo mecanismos inmunitarios y no inmunitarios (cuadro 268-3).

TROMBOCITOPENIA NO INMUNITARIA

Ocurre en numerosas entidades patológicas en que las plaquetas se lesionan o consumen al circular en vasos sanguíneos anormales, al formar parte de trombos de fibrina o al sufrir traumatismo por prótesis intravasculares o valvulares.

En la coagulación intravascular diseminada el trastorno acarrea consumo de plaquetas, de factores lábiles y fibrinógeno, así como activación del sistema fibrinolítico (fisiológico), lo que explica las paradójicas manifestaciones trombóticas y hemorrágicas por las que no siempre se vincula con trombocitopenia. El tratamiento debe orientarse a corregir la causa desencadenante. Puede requerirse tratamiento de sustitución con plasma y plaquetas, y en algunas ocasiones el uso de anticoagulantes.

La púrpura trombocitopénica trombótica es un síndrome clínico causado probablemente por daño endotelial difuso de la microvasculatura que da por resultado la formación de microtrombos, compuestos sobre todo por plaquetas que se consumen con rapidez. De inicio fulminante o subagudo, se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, insuficiencia renal y déficit fluctuante del sistema nervioso cen-

La púrpura trombocitopénica trombótica es un síndrome clínico causado probablemente por daño endotelial difuso de la microvasculatura que causa la formación de microtrombos, compuestos sobre todo por plaquetas que se consumen con rapidez

Cuadro 268-2. Causas de secuestro esplénico

Hipertensión portal	Infiltración esplénica por tumores
Infiltración por macrófagos en enfermedades metabólicas	Hipotermia

Cuadro 268-3. Factores de destrucción acelerada de trombocitos

Trombocitopenia no inmunitaria	Trombocitopenia inmunitaria
Vasculitis	Púrpura trombocitopénica idiopática
Síndrome hemolítico-urémico	Infecciones virales o bacterianas
Púrpura trombocitopénica trombótica	Fármacos
Coagulación intravascular diseminada	
Prótesis valvular cardíaca	

tral. El tratamiento consiste en esteroides, plasmaféresis y antiagregantes plaquetarios. No debe realizarse trasfusión de plaquetas a menos que se presente sangrado que ponga en peligro la vida, ya que este procedimiento se ha relacionado con acontecimientos neurológicos agudos y exacerbación de la enfermedad. Se considera a la púrpura trombocitopénica trombótica como el prototipo de trombocitopenia de causa no inmunitaria; sin embargo, se cree que podría estar implicado algún mecanismo inmunitario.

En el síndrome urémico-hemolítico ocurre trombocitopenia, variante nefrotrófica que aparece en los extremos de la edad y que puede aparecer después de infección por *Escherichia coli* 0157:H7; el diagnóstico temprano y el inicio de la plasmaféresis son de vital importancia.

En casos de enfermedad valvular cardíaca, miocardiopatías y prótesis valvular puede haber consumo de plaquetas, además de que se requiere tratamiento con heparina, protamina y agentes trombolíticos, y reducir más la cuenta plaquetaria. La trombocitopenia que ocurre después de hemorragia masiva aguda se debe a que la reserva de plaquetas es pequeña para contrarrestar pérdidas intensas. La transfusión de paquete globular y sangre completa contiene pocas plaquetas viables, de tal forma que si la hemorragia se reemplaza sólo con eritrocitos, ocurre trombocitopenia. La cuenta de plaquetas por lo regular suele ser de 50 000 a 100 000/mm³ después de 10 a 20 unidades transfundidas. La transfusión de plaquetas no se indica en forma sistemática, a menos que la trombocitopenia contribuya a la perpetuación del sangrado.

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA INMUNOLOGICAMENTE

Las plaquetas cubiertas por anticuerpos, complejos inmunitarios o complemento son eliminadas con rapidez por fagocitos en el bazo. La destrucción por este mecanismo puede coexistir con fragmentación de eritrocitos que se demuestra en el frotis. Las causas más comunes son infecciones virales o bacterianas, fármacos y un trastorno autoinmunitario denominado púrpura trombocitopénica idiopática.

Los fármacos pueden actuar como haptenos y unirse a proteínas plasmáticas para formar antígenos. Los complejos inmunitarios resultantes tienen gran afinidad por la membrana plaquetaria y causan su destrucción. Los que se incluyen con mayor frecuencia son sulfonamidas, quinidina y quinina, sales de oro, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, vancomicina, ampicilina, digoxina, metildopa, aspirina, clorpropamida, cloroquina y clorotiazida. La trombocitopenia inducida por heparina tiene una frecuencia elevada en comparación con otros fármacos (una de cada 20) y se complica en forma paradójica con eventos trombóticos arteriales o venosos.

En diversas enfermedades del sistema inmunitario puede aparecer trombocitopenia. En la anafilaxis se pueden formar complejos inmunitarios unidos a plaquetas, que después se eliminan de la circulación a través del bazo. Los trastornos autoinmunitarios relacionados incluyen artritis reumatoidea, lupus eritematoso generalizado, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto y miastenia gravis. En el síndrome de Evans hay anticuerpos dirigidos contra plaquetas y eritrocitos; se presentan trombocitopenia y anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva.

Algunos trastornos linforreticulares implicados con trombocitopenia incluyen tuberculosis, leucemia linfocítica crónica, algunos linforomas, sarcoidosis y enfermedad de Hodgkin. La infección por VIH puede ocasionar trombocitopenia o cuadro clínico indistinguible de púrpura trombocitopénica idiopática. Algunos padecimientos infecciosos pueden complicarse por trombocitopenia, como mononucleosis infecciosa, toxo-

Los fármacos pueden actuar como haptenos y unirse a proteínas plasmáticas para formar antígenos. Los complejos inmunitarios resultantes tienen gran afinidad por la membrana plaquetaria y causan su destrucción

Algunos padecimientos infecciosos pueden complicarse por trombocitopenia, como mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis aguda o infección por citomegalovirus, y esta situación puede integrar la fase prodrómica de hepatitis viral

plasmosis aguda o infección por citomegalovirus, y esta situación puede integrar la fase prodrómica de la hepatitis viral.

La púrpura trombocitopénica idiopática se caracteriza por formación de anticuerpos IgG contra antígenos de la membrana plaquetaria (complejo de glucoproteínas IIb-IIIa o glucoproteína Ib). Aunque la mayor parte de los anticuerpos funcionan como opsoninas y aceleran la eliminación plaquetaria por células fagocíticas, algunos se unen a epitopes en regiones críticas e impiden la función plaquetaria. Esto es más frecuente en mujeres de 20 a 40 años de edad, y su inicio puede ser súbito, aunque suele ser gradual; se refieren menorragias y equimosis espontáneas. No hay prueba de toxicidad sistémica, adenopatía o esplenomegalia. La biometría hemática y el frotis son normales.

Como la trombocitopenia puede ser manifestación inicial de lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoidea, sarcoidosis o algún trastorno linfoproliferativo, en todos los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática debe realizarse aspirado de médula ósea (que es normal en este trastorno) y determinación de anticuerpos antinucleares. Es necesario decidir el tratamiento inicial, ya que hay muchos pacientes con trombocitopenia crónica, y algunos llevan dos o tres decenios padeciendo esta enfermedad; por ello, si el sujeto no tiene sangrado y mantiene cuenta plaquetaria superior a $20\,000/\text{mm}^3$, puede postergarse el inicio de la terapéutica.

El objetivo del tratamiento es asegurar la hemostasis, pero no alcanzar de manera forzosa una cuenta plaquetaria normal. La mayoría de los pacientes presentan reacción clínica al tratamiento inicial con corticosteroides. La prednisona (1 mg/kg/día) incrementa la cuenta plaquetaria en 80% de los enfermos, pero suele caer al suspenderse la terapéutica. Sólo en 10 a 15% de los casos se logra remisión completa o se mantiene hemostasis adecuada con dosis bajas. Los ciclos cortos con metilprednisolona en dosis altas (30 mg/kg/día, durante tres a cinco días) o dexametasona (40 mg/día durante cuatro días, cada 28 días) pueden inducir remisión en la púrpura trombocitopénica idiopática resistente.

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) incrementa temporalmente la cuenta plaquetaria y puede ser de gran utilidad antes de efectuar algún procedimiento quirúrgico. La administración intravenosa de este fármaco después de esplenectomía puede elevar la tasa de remisión en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática resistentes a corticosteroides. De manera alternativa puede bloquearse el sistema reticuloendotelial en pacientes Rh positivos con inmunoglobulina anti-D intravenosa (20 µg/kg cada siete días durante cuatro a seis semanas).

La mayoría de los pacientes tienen reacción parcial o completa a la esplenectomía, que se considera el tratamiento definitivo en casos de púrpura trombocitopénica idiopática. Aunque por lo común no hay sangrado excesivo en el momento de la intervención quirúrgica, se recomienda aumentar la cuenta plaquetaria con corticosteroides o inmunoglobulina intravenosa. En 75% de los casos se logra remisión completa después de cuatro a seis semanas. Cerca de 10% de los pacientes pueden tener recaída meses o años después, y hasta en 20% de este grupo pueden encontrarse bazo accesorios. El riesgo de septicemia por microorganismos encapsulados después de esplenectomía es menor en adultos que en niños; aun así, debe administrarse vacuna polivalente de neumococo al menos dos semanas antes de la intervención.

En pacientes que no responden a esteroides o recaen después de esplenectomía, puede intentarse tratamiento con inmunosupresores como vincristina o ciclofosfamida. El danazol, un antiandrógeno débil, puede causar remisión dependiente de fármacos (600 a 800 mg/día) en una pequeña fracción de sujetos, con respuesta gradual, más evidente después de varios meses de tratamiento.

Hay un síndrome clínico poco frecuente de púrpura postransfusión que se manifiesta a los cinco a 10 días después de la aplicación de eritrocitos; la mayor parte de las veces ocurre en mujeres que han estado embarazadas o que han recibido hemotransfusiones, y presentan anticuerpos dirigidos contra plaquetas (antígeno PLA-1); la recuperación ocurre en forma espontánea en dos a ocho semanas.

LECTURAS RECOMENDADAS

Haley PM, Jacobson EJ. Common Medical Diagnoses: an Algorithmic Approach. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994.

La inmunoglobulina intravenosa produce incremento temporal de la cuenta plaquetaria y puede ser de gran utilidad antes de efectuar algún procedimiento quirúrgico

La mayoría de los pacientes tienen reacción parcial o completa a la esplenectomía, que se considera el tratamiento definitivo en casos de púrpura trombocitopénica idiopática. Aunque por lo común no hay sangrado excesivo, se recomienda aumentar la cuenta plaquetaria con corticosteroides o inmunoglobulina intravenosa

Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998.

Mazza JJ (ed). Manual of Clinical Hematology. Boston: Little, Brown and Co, 1998.

269 ■ Defectos de la coagulación

*Humberto A. Pérez Muñoz
Gregorio García González*

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la hemostasis pueden deberse a alteraciones de los vasos sanguíneos, anormalidades plaquetarias o deficiencias de los factores plasmáticos de la coagulación. En este capítulo se analizan estas últimas (con excepción de la coagulación intravascular diseminada, que se comenta en otro capítulo) con una visión panorámica del tema, sin describir alguna entidad clínica en particular.

DEFINICIÓN

Los defectos de las proteínas plasmáticas de la coagulación se manifiestan por hemorragia, prolongación del tiempo de protrombina o tiempo parcial de tromboplastina, o por combinación de estas condiciones.

FISIOPATOLOGIA

La coagulación sanguínea se caracteriza por una serie de reacciones en las que cada proteína precursora inactiva se convierte en proteasa, con activación secuencial de los factores de la coagulación, que concluye con la formación de fibrina. En el cuadro 269-1 se mencionan los factores que participan en estas reacciones proteolíticas.

La coagulación de la sangre se activa de dos maneras: mediante el sistema de contacto (vía intrínseca) o por el sistema del factor tisular (vía extrínseca). La vía intrínseca inicia con activación de los factores de contacto cuando éstos se exponen al subendotelio vascular; en ella participan los factores XII, XI, IX, VIII, cininógeno de alto peso molecular, precalicreína, Ca^{++} y fosfolípidos, que activan al factor X. La vía extrínseca inicia con liberación (por células endoteliales, fibroblastos o monocitos) de tromboplastina de los tejidos o factor tisular, que con Ca^{++} y fosfolípidos activa al factor VII, el cual a su vez activa al factor X. Este último y los factores II, V, I y XIII participan en la vía común, hasta la formación del coágulo de fibrina (fig. 269-1).

La deficiencia de las proteínas C y S se manifiesta por trombosis

Esta descripción esquemática y en extremo simplificada no refleja la gran complejidad del sistema de coagulación ni su interrelación con las proteínas anticoagulantes, el sistema fibrinolítico, el del complemento y varias proteínas más; pero en la práctica es útil por dos motivos: permite entender que algunas de las deficiencias de factores de la coagulación se manifiestan por hemorragia y fundamenta la utilidad diagnóstica de los tiempos de protrombina, parcial de tromboplastina y trombina. El primer tiempo explora la vía extrínseca, el segundo la intrínseca, y ambos, junto con el de trombina, permiten valorar la vía común.

Las deficiencias de factores de la coagulación pueden tener los siguientes orígenes: a) síntesis insuficiente de uno o más factores; b) síntesis de un factor que carece de efecto coagulante; c) destrucción de algún factor por enzimas proteolíticas circulantes;

Cuadro 269-1. Factores de la coagulación*

Factor	Sinónimo
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina tisular
IV	Calcio
V	Proacelerina, factor lábil
VI	No asignado
VII	Factor estable, proconvertina, autotrombina I
VIII	Factor antihemofílico, globulina antihemofílica
IX	Componente tromboplastínico del plasma, factor de Christmas, autotrombina II, factor antihemofílico B
X	Factor de Stuart-Prower, autotrombina III
XI	Antecedente plasmático de tromboplastina, factor antihemofílico C
XII	Factor de Hageman, factor de contacto
XIII	Factor estabilizador de fibrina, fibrinolisasa, factor de Laki-lorand
Precalicroína	Factor Fletcher
Cinínogeno de alto peso molecular	Factor Fitzgerald, Williams-Flaujeauc
Proteína C	Ninguno
Proteína S	Ninguno

* La deficiencia de uno o más de estos factores se manifiesta por hemorragia o alargamiento de los tiempos que permiten analizar *in vitro* el sistema de la coagulación; las deficiencias de proteínas inhibitoras de la coagulación C y S se manifiestan por trombosis.

d) consumo aumentado; e) presencia de inhibidores endógenos o exógenos que inactivan de manera específica un factor; f) pérdida de factores, y g) hemodilución.

En el hígado se sintetizan los factores I, II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII, el cinínogeno de alto peso molecular y la precalicroína. Los hepatocitos también sintetizan las proteínas C y S, la antitrombina III y sustancias fibrinolíticas como plasminógeno y antiplasmina alfa-2. Debe recordarse que la vitamina K desempeña una función imprescindible en la actividad de los factores II, VII, IX y X, igual que las proteínas C y S. La deficiencia de vitamina K causa prolongación del tiempo de protrombina.

CLASIFICACIÓN, GENÉTICA Y PREVALENCIA

la deficiencia de factor VIII causa hemofilia clásica o A, que se observa en uno de cada 10 000 a 20 000 varones, y la deficiencia de factor IX ocasiona hemofilia B o enfermedad de Christmas, que ocurre en uno de cada 100 000 habitantes. Ambas se heredan con carácter recesivo ligado al sexo

Los defectos de la coagulación son hereditarios o adquiridos. Aunque raras, se han descrito deficiencias hereditarias de cada uno de los factores de la coagulación; en México, las dos más comunes son la deficiencia de factor VIII, que causa la hemofilia clásica (o A) y se observa en uno de cada 10 000 a 20 000 varones, y la deficiencia de factor IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas), que se presenta en uno de cada 100 000 habitantes. Los demás defectos de la coagulación son excepcionales: menos de uno por cada millón de habitantes.

Las dos formas de hemofilia mencionadas se heredan con carácter recesivo ligado al sexo, lo que explica que la hemorragia se presente casi de manera exclusiva en varones homocigotos; en 33% de los casos no hay antecedente familiar.

La denominada enfermedad de von Willebrand abarca un grupo heterogéneo de defectos del factor de von Willebrand; algunas formas se transmiten con rasgo dominante y otras con carácter recesivo, todas de manera autosómica. El resto de los trastornos de las proteínas de la coagulación se transmiten en forma autosómica recesiva, de ahí que la hemorragia se manifieste en varones y mujeres homocigotos.

Los trastornos adquiridos son más frecuentes; su etiología es más compleja y se relacionan con diversas enfermedades; por lo común se afecta más de un factor de la coagulación y a menudo el defecto de los factores de la coagulación coexiste con anomalías vasculares y plaquetarias. Las causas más comunes en adultos son hepatopatías agudas o crónicas, tumores malignos, infecciones, uremia, nefropatías con síndrome nefrótico

Las causas más comunes de trastorno adquirido en adultos son hepatopatías, tumores malignos, infecciones, uremia, nefropatías, hemodilución y uso incorrecto de anticoagulantes

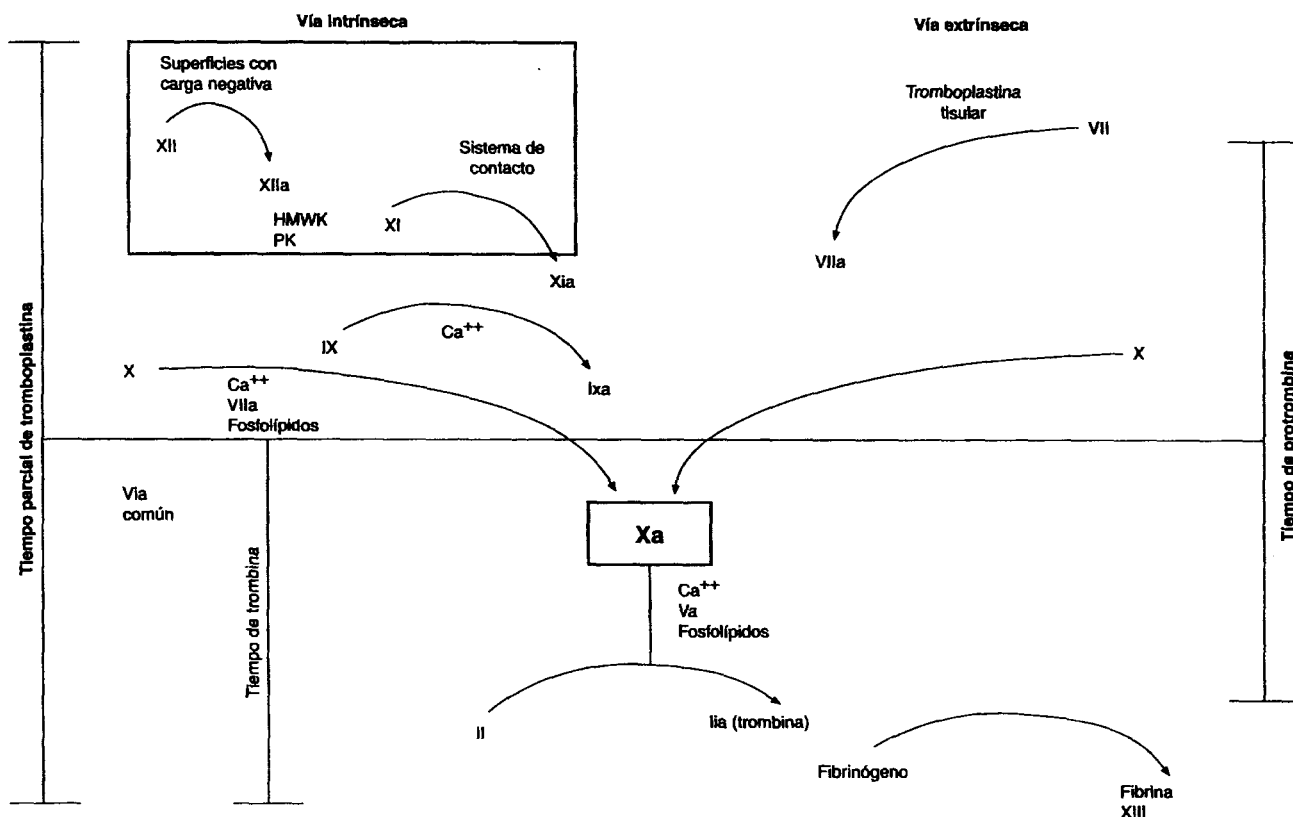


Fig. 269-1. Esquema simplificado del sistema de coagulación sanguínea. Se precisan las vías que explora cada tiempo de coagulación *in vitro*. (HMWK, cininógeno de alto peso molecular; PK, precalicreína.)

y hemodilución por transfusión masiva o terapéutica incorrecta para reposición hídrica. Otra causa de hemorragia que con cierta frecuencia confronta el internista en su práctica es la dosificación excesiva de anticoagulantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La concentración plasmática mínima capaz de prevenir hemorragia espontánea es diferente para cada factor. En la hemofilia se ha establecido correlación estrecha entre manifestaciones clínicas y niveles plasmáticos del factor VIII. Aunque la hemostasia normal requiere cuando menos 25% de actividad de dicho factor, los pacientes sintomáticos suelen tener niveles menores de 5%; las formas graves se observan en sujetos con menos de 1% de actividad y se manifiestan por hemorragia espontánea e iterativa; los casos leves tienen más de 5% de actividad, pueden ser asintomáticos e identificarse de manera incidental en estudios de laboratorio por otro motivo, o presentar hemorragia sólo con traumatismos mayores o intervención quirúrgica. Los valores intermedios (1 a 5% de actividad del factor VIII) corresponden a formas moderadas.

Ni púrpura ni petequias suelen ser manifestaciones clínicas de trastornos de los factores de la coagulación, los cuales se manifiestan por grandes equimosis subcutáneas, epistaxis, gingivorragia, hemorragia moderada o grave de mucosa gastrointestinal, urinaria o respiratoria, menorragia y hematomas de tejidos blandos, cavidad retroperitoneal, intramusculares, intraarticulares e intracraneales. Es característico que en los defectos de la coagulación la hemorragia aparezca en forma tardía, después de

Los defectos de la coagulación se expresan por hemorragia de mucosas, equimosis y hematomas de tejidos blandos e intracavitarios

La deficiencia de los factores del sistema de contacto causan anomalías de laboratorio pero no hemorragia

traumatismos o heridas. Las consecuencias de la hemorragia dependen de su magnitud y localización. Puede ser fatal si infiltra cuello o faringe; producir hipovolemia y anemia aguda cuando se localiza en retroperitoneo y no se diagnostica con oportunidad, y causar artropatía invalidante por hemartrosis de repetición. Esta última se presenta con mayor frecuencia en hemofílicos; pero también se describe en deficiencias de factores V, VII, X y en algunos pacientes con enfermedad de von Willebrand; las articulaciones más afectadas son rodillas, tobillos y codos.

DIAGNOSTICO

En la mayoría de los pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación sanguínea, las hemorragias comienzan desde la infancia y suelen tener antecedentes familiares. En cambio, los trastornos adquiridos se manifiestan en adultos y a menudo se relacionan con una enfermedad subyacente, como cirrosis o uremia, o bien con ingestión de medicamentos que interfieren con la función hemostática.

Los trastornos hemorrágicos sólo se identifican de manera definitiva mediante pruebas de laboratorio

Al examinar a un paciente con probable trastorno hemorrágico, el clínico debe proceder de manera lógica y sistemática. Además de edad de presentación y sexo de la persona afectada, debe obtener información sobre la aparición de hemorragia espontánea o con traumatismos mínimos o imperceptibles, forma de manifestarse, e historia hemostática ligada a procedimientos como parto, aborto, extracciones dentales e intervenciones quirúrgicas. Es indispensable un minucioso interrogatorio acerca de la ingestión de fármacos con efectos nocivos en alguno de los componentes de la hemostasia, además de indagación intencionada de enfermedades que se relacionen con trastornos hemorrágicos. En pacientes hospitalizados es menester precisar el uso de anticoagulantes, fibrinolíticos o transfusión masiva de sangre. Incluso en adultos, si la causa de hemorragia no es obvia, deben investigarse antecedentes familiares de diátesis hemorrágica.

La exploración física permite corroborar algunos datos del interrogatorio. Se debe poner especial atención en el examen articular, la búsqueda propositiva de hematomas profundos, telangiectasias y lesiones vasculíticas. No debe omitirse la exploración de lechos ungueales, mucosa bucal y faringe.

Cuando hay anomalías en los tiempos de coagulación es indispensable realizar pruebas específicas para identificar el factor de coagulación deficiente

La evaluación médica se complementa con pruebas de escrutinio de la hemostasis, como biometría hemática, tiempo de sangrado, cuenta plaquetaria, análisis de frotis de sangre periférica, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de trombina. En el cuadro 269-2 se mencionan los defectos de los factores de la coagulación capaces de alterar las pruebas de hemostasis secundaria. Si uno o varios

Cuadro 269-2. Causas de prolongación de los tiempos de coagulación

<i>Causas, deficiencias o enfermedades</i>	<i>Tiempo de protrombina</i>	<i>Tiempo parcial de tromboplastina</i>	<i>Tiempo de trombina</i>
Deficiencias de fibrinógeno	X	X	X
Productos de degradación de fibrinógeno y fibrina	X	X	X
Anticuerpos antitrombina			X
Heparina	X	X	X
Acenocumarina y warfarina	X	X	
Anticoagulante lúpico	X	X	
Hepatopatía	X		
Factor II	X	X	X
Factor V	X	X	
Factor VII	X		
Factor VIII		X	
Factor IX	X	X	
Factor X	X	X	
Factor XI		X	
Factor XII		X	
Precalicroína		X	
Cinínogeno de alto peso molecular		X	

Cuadro 269-3. Recursos terapéuticos para trastornos de la coagulación

Vitamina K	Factores VIII y IX recombinantes
Plasma	Desmopresina
Plasma fresco congelado	Acido aminocaproico
Crioprecipitados	Acido tranexámico
Concentrados liofilizados de factores VIII y IX	

tiempos son anormales, deben efectuarse mediciones que permitan identificar el factor deficiente.

TRATAMIENTO

Una vez que se ha identificado el trastorno específico de la coagulación sanguínea debe individualizarse el tratamiento. Los detalles de cada recurso terapéutico rebasan el espacio destinado a este tema, y en el cuadro 269-3 se mencionan algunos. Debe destacarse que la disponibilidad de factores VIII y IX recombinantes no sólo ha tenido gran impacto en el control y el pronóstico de los pacientes con hemofilia, sino que además ha contribuido a disminuir las complicaciones vinculadas con transfusiones múltiples de sangre y sus derivados.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bick RL. Clinical evaluation of the patient with hemorrhage. *En*: Gitnick G, La Brecque DR, Moody FG (ed). *Diseases of the Liver and Biliary Tract*. St Louis: Mosby Year Book, 1992;1317-1323.
- Bick RL. The Haemostatic System. *Hematology Clinical and Laboratory Practice*. St Louis: Mosby Year Book, 1993;960-70.
- De Loughery TG, Liebler JM, Simonds V, Goodnight SH. Invasive line placement in critically ill patients: do hemostatic defects matter? *Transfusión* 1996;36:827-31.
- Markris M, Greaves M, Phillips WS, et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77:477-80.

270 ■ Coagulación intravascular diseminada

Gabriel Flores Montiel
Humberto A. Pérez Muñoz

DEFINICIÓN

La coagulación intravascular diseminada es un trastorno hemostático secundario a un amplio espectro de enfermedades. La causa es generación patológica de trombina que provoca consumo de plaquetas y factores de la coagulación, depósito de microtrombos de fibrina y fibrinólisis secundaria, cuya manifestación clínica es trombosis y hemorragia.

ETIOLOGÍA

Numerosas condiciones se vinculan con coagulación intravascular, pero con mayor frecuencia se deben a eventos obstétricos, sepsis, neoplasias, traumatismos y quemaduras

Aunque hay numerosas condiciones clínicas que se vinculan con coagulación intravascular diseminada, ésta complica con mayor frecuencia la evolución de eventos obstétricos, sepsis, neoplasias malignas metastásicas (en particular adenocarcinomas mucinosos), leucemia promielocítica aguda, traumatismos masivos, quemaduras, vasculitis y hemólisis intravascular (cuadro 270-1).

FISIOPATOLOGIA

La fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada es compleja. Entre los mecanismos capaces de inducir coagulación intravascular diseminada mediante la generación anormal de trombina están los siguientes: liberación abundante de factores tisulares que activan la vía extrínseca de la coagulación, como se observa en el daño tisular masivo (síndrome de aplastamiento y quemaduras); daño endotelial con activación de los procoagulantes del sistema de contacto, que forma trombina por vía intrínseca, como se describe en la sepsis grave, y reacción de antígeno-anticuerpo; trastornos hemorreológicos (choque y hemangiomas), y por último falla hepática aguda con la subsiguiente pérdida de función depurativa del hígado, que impide remover los factores de coagulación y otras sustancias. Uno o más de estos mecanismos explican la patogenia de la coagulación intravascular diseminada en cualquier situación clínica en que se rompe el equilibrio normal entre coagulación y fibrinólisis.

La producción anormal de trombina ocasiona, entre otros fenómenos, consumo de plaquetas y factores de coagulación, depósito de fibrina y activación anormal del sistema fibrinolítico

La producción anormal de trombina ocasiona consumo de plaquetas y factores de coagulación; depósito de fibrina en la microcirculación; activación anormal del sistema fibrinolítico con generación de productos de degradación de fibrina y fibrinógeno por acción de la plasmina, los cuales actúan como inhibidores de la coagulación, y fragmentación de eritrocitos y plaquetas con liberación de fosfolípidos y adenosindifosfato, que tienen actividad procoagulante. Los efectos finales son hemorragia difusa y trombosis (fig. 270-1).

DIAGNOSTICO

Las anomalidades más comunes en laboratorio son prolongación de tiempos de protrombina, trombina, parcial de tromboplastina y reptilasa; trombocitopenia; disminución de fibrinógeno; aumento de productos de degradación de fibrina y fibrinógeno

El dímero D es positivo en 93% de los casos

El diagnóstico por laboratorio es complejo y exige la realización de diversas pruebas. Las anomalidades más comunes son prolongación de los tiempos de protrombina, trombina, parcial de tromboplastina y de reptilasa; trombocitopenia; disminución de fibrinógeno; aumento de productos de degradación de fibrina y fibrinógeno, y disminución de factores de la coagulación. La medición del dímero D (antígeno específico de la degradación de fibrina) ofrece positividad de 93.2% en casos de coagulación intravascular diseminada, pero no siempre es asequible. En el frotis de sangre periférica pueden observarse esquistocitosis, reticulocitosis, trombocitopenia y plaquetas gigantes.

Cuadro 270-1. Entidades clínicas relacionadas con coagulación intravascular diseminada

Causas obstétricas	Infecciones	Enfermedades neoplásicas	Causas diversas
Huevo muerto y retenido	Sepsis bacteriana	metastásico	Hemolisis postransfusión
Embolia de líquido amniótico	Endotoxemia	Leucemia promielocítica	Quemaduras
Desprendimiento de placenta	Sepsis micótica	Tumores malignos	Hemangiomas
Eclampsia	Viremias	Leucemia mielomonocítica aguda	Transfusión masiva
Aborto			Vasculitis
Síndrome HELLP			Púrpura trombocitopénica trombótica
			Síndrome hemolítico
			Derivación de Leveen (ascitis)
			Daño por aplastamiento
			Traumatismo craneoencefálico
			Mordedura de serpiente

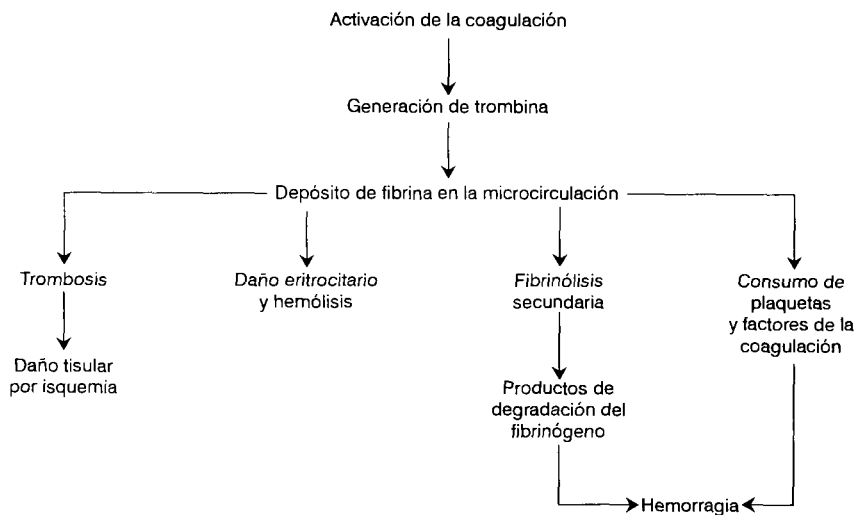


Fig. 270-1. Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada. Las interacciones de los sistemas de coagulación y fibrinólisis causan hemorragia. La trombosis se produce cuando se inhibe el sistema fibrinolítico o cuando la respuesta fibrinolítica es inadecuada.

TRATAMIENTO

Aunque no hay criterios uniformes sobre las modalidades de tratamiento, hay consenso en que el método terapéutico debe incluir los siguientes lineamientos generales: *a)* individualizar cada caso mediante valoración de sitio y gravedad de las manifestaciones trombóticas o hemorrágicas, tipo y estado de la enfermedad precipitante, estado hemodinámico y condiciones clínicas coexistentes; *b)* identificar y tratar de manera apropiada la causa básica (evacuación de útero, uso de antimicrobianos, quimioterapia, reemplazo de volumen, corrección del estado de choque); *c)* en pacientes cuya principal manifestación sea hemorragia, utilizar plasma fresco congelado para reponer factores de coagulación, crioprecipitados y concentrados plaquetarios con el fin de corregir la trombocitopenia, y *d)* cuando haya trastornos trombóticos manifestos, indicar administración de heparina.

Aunque también hay controversia respecto del paciente con hemorragia significativa que no responde al uso de hemoderivados, en estos casos debe usarse heparina (que está contraindicada en individuos con afección del sistema nervioso central). Por lo general, los inhibidores de la fibrinólisis no se indican en el tratamiento.

El tratamiento incluye individualización precisa del caso, con identificación y tratamiento de la causa subyacente y definición del estado hemodinámico; administración de plasma fresco, crioprecipitados y concentrados plaquetarios; cuando hay trastornos trombóticos es necesario administrar heparina. Los inhibidores de la fibrinólisis no se indican en el tratamiento.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bick RL, Beard JW, Baker WF. A grading system to assess severity of disease and response to therapy in acute disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemostas* 1993;69:1219-24.
- Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. Objective criteria for diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1994;78:511-43.
- Duncan A. Disseminated intravascular coagulation. En: Hurts JW (ed). *Medicine for the Practicing Physician*. 3rd ed. London: Butterworth-Heinemann, 1992:795-7.
- Richey ME, Gilstrap LC, Ramin SM. Management of disseminated intravascular coagulopathy. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:514-20.
- Sibai BM, Ramadan MK, Vsta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6.
- Wheeler A, Rubenstein E. Current management of disseminated intravascular coagulation. *Oncology-Huntingt* 1994;8:69-73.

271 ■ Hemocromatosis hereditaria

Humberto A. Pérez Muñoz
Gregorio García González

DEFINICIÓN

En el gen HFE, que se vincula con hemocromatosis genética, se han observado dos tipos de mutaciones: una se caracteriza por sustitución de cisteína por tirosina en el aminoácido 282 (C282Y), y la otra por sustitución de histidina por aspartato en el aminoácido 63 (H63D). De los pacientes con hemocromatosis, 90 a 95% son homocigotos para la mutación C282Y.

La hemocromatosis es un trastorno caracterizado por absorción intestinal excesiva de hierro y depósito de grandes cantidades de éste en células parenquimatosas de hígado, páncreas, corazón y otros órganos, que a la larga produce daño tisular y deterioro funcional de las estructuras afectadas. Aunque el almacenamiento tisular anormal de hierro se observa en diferentes entidades clínicas (cuadro 271-1), la tendencia actual es limitar el término hemocromatosis al trastorno hereditario autosómico recesivo, cuyo gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 6. Este gen, de reciente identificación, se denomina HFE (antes HLA-H), que codifica una molécula similar a las proteínas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad y está presente en cerca de 10% de la población caucásica, casi siempre en heterocigotos. Tres a cinco de cada mil sujetos caucásicos son homocigotos, por lo que en Estados Unidos y países de Europa se ha señalado que la hemocromatosis hereditaria es uno de los trastornos genéticos más comunes del metabolismo.

FISIOPATOLOGIA

Debe destacarse que hay pacientes con hemocromatosis clínica que no tienen el gen HFE, y sujetos homocigotos sin depósito anormal de hierro.

En sujetos normales, la absorción intestinal diaria de hierro es de 1 mg, y la cantidad total de hierro en el cuerpo es menor de 4 g. En sujetos con hemocromatosis, la absorción intestinal de hierro aumenta a 2 o 3 mg/día. Se estima que para causar daño tisular se requiere acumular cerca de 20 g de hierro en el organismo; por ello es común que la manifestación clínica de la enfermedad ocurra después de los 40 años de edad. Se menciona que la enfermedad es cinco a 10 veces más frecuente, los síntomas más acentuados y la presentación a edad más temprana en varones que en mujeres, lo que de manera parcial puede atribuirse a pérdidas sanguíneas por menstruación y embarazo, las cuales retardan el almacenamiento anormal de hierro; no obstante, en mujeres puede observarse expresión fenotípica grave y avanzada de hemocromatosis.

En las series más recientes, con determinación de ferritina sérica o saturación de transferrina como pruebas de tamizaje, o bien identificación de homocigotos para la mutación C282Y del gen HFE, hasta 75% de los casos son asintomáticos y carecen de anomalías en el examen clínico.

Se desconoce el defecto metabólico básico que ocasiona incremento de la absorción intestinal de hierro. Al saturarse la transferrina sérica, el hierro se acumula en tejidos parenquimatosos y alcanza concentraciones tisulares cinco a 100 veces mayores que en condiciones normales; esta alteración es más acentuada en hígado, páncreas, corazón, hipófisis, articulaciones y piel, lo que explica las manifestaciones clínicas habituales de este padecimiento. El daño celular se atribuye a peroxidación de lípidos de las membranas y liberación de hidrolasas lisosómicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Estas son variables. La tríada clásica de diabetes mellitus, hepatomegalia e hiperpigmentación cutánea es bastante rara. Los síntomas iniciales frecuentes son debilidad, letargia

Cuadro 271-1. Clasificación de las enfermedades por almacenamiento de hierro

Hemocromatosis primaria, genética o hereditaria

Hemocromatosis secundaria o adquirida

Relacionada con anemias por almacenamiento de hierro, como talasemia o anemia sideroblástica

Asociada a enfermedad hepática

Vinculada con aumento en la ingestión de hierro

y malestar general (60 a 75%); dolor abdominal vago relacionado con hepatomegalia (75%); artralgias (50%); pérdida de la libido e impotencia (40%), y manifestaciones secundarias a diabetes mellitus (50 a 75%) de los casos. Los signos prominentes son hepatomegalia (95 %), con datos de insuficiencia hepática crónica o sin ellos, y pigmentación cutánea por incremento de melanina, más evidente en zonas expuestas y en cicatrices. El color grisáceo que se observa en algunos pacientes se debe a depósito de hierro en la piel. La pigmentación de la mucosa bucal es poco común, aunque se describe en algunos casos. Los signos comunes son pérdida de vello corporal, atrofia testicular y artritis, con afección típica de la segunda y la tercera articulación metacarpofalángica, además de afección de rodillas, caderas, hombros y articulaciones del carpo.

Aunque la diabetes mellitus es frecuente (50 a 60% de los casos), no hay deficiencia pancreática exocrina. En menos de 15% de los pacientes se observa compromiso cardíaco, que es dato de mal pronóstico y causa frecuente de muerte; se manifiesta por insuficiencia cardíaca y trastornos del ritmo, en la mayor parte de los casos por miocardiopatía dilatada.

El almacenamiento anormal de hierro produce hepatomegalia. En etapas iniciales, la apariencia histológica del hígado puede ser normal, excepto por mayor concentración tisular de hierro; cuando éste aumenta, se desarrolla fibrosis y por último cirrosis hepática irreversible a pesar de instaurar tratamiento. Se ha mencionado que los datos de insuficiencia hepática crónica e hipertensión portal son menos comunes en la cirrosis por hemocromatosis que en la secundaria a alcoholismo. El consumo de alcohol en paciente con hemocromatosis incrementa la mortalidad por falla hepática y hemorragia gastrointestinal. El carcinoma hepatocelular es una complicación fatal que se describe en 14% de los pacientes; ocurre casi siempre después de cirrosis.

Aunque la diabetes mellitus es frecuente, no existe deficiencia pancreática exocrina

DIAGNOSTICO

Cuando no hay explicación obvia, debe sospecharse hemocromatosis en pacientes con los datos clínicos mencionados, sobre todo si varios de ellos coexisten. Aun en etapas tempranas de la enfermedad, las anomalías constantes son aumento de cifras de hierro, de saturación de transferrina y de ferritina sérica. Se ha informado que la combinación de saturación de transferrina mayor de 50% con niveles séricos altos de ferritina ($> 400 \mu\text{g/L}$) tiene 94% de sensibilidad y 86% de especificidad en la detección de hemocromatosis. El diagnóstico definitivo exige la realización de biopsia hepática. Además de valorar la apariencia histológica, deben efectuarse tinción especial para detectar hierro y pruebas bioquímicas para determinar la concentración hepática de ese metal. Cuando la cifra de hierro hepático expresada en minimoles por grado de tejido seco se ajusta a la edad del paciente, se constituye el llamado índice de hierro hepático, cuya utilidad clínica reside en que, de manera consistente, es igual o mayor que dos en sujetos con hemocromatosis (cuadro 271-2).

Recientemente se ha investigado (sobre todo con fines de seguimiento) la posibilidad de estimar la concentración tisular de hierro en hígado mediante técnicas no invasivas, como tomografía axial computada o resonancia magnética nuclear, pero se necesitan refinamientos técnicos de los que no se dispone con facilidad.

En breve estará disponible para uso comercial una prueba rápida (PCR) para la detección de portadores de la mutación C282Y del gen HFE. Su uso clínico requerirá estudios ulteriores. Debe realizarse biopsia hepática, ya que es la única prueba diagnóstica definitiva

TRATAMIENTO

Cuando se ha establecido el diagnóstico, el tratamiento de elección es la sangría venosa de 500 ml cada semana. Cada unidad de sangre que se extrae significa la eliminación de

Cuadro 271-2. Anormalidades en exámenes de laboratorio de pacientes con hemocromatosis

Hierro sérico	$>180 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$
Saturación de transferrina	$> 50\%$
Ferritina sérica	$>400 \mu\text{g/L}$
Hierro hepático	$> 2\,000 \mu\text{g/g}$ de tejido seco
Índice de hierro hepático en $\mu\text{g/g}$ de tejido seco	>2.0

200 a 250 mg de hierro. La duración del tratamiento depende de la etapa en que se diagnostique el padecimiento, y puede prolongarse hasta por tres años, periodo en que deben vigilarse los niveles de hematócrito, hierro y ferritina; cuando estos últimos alcanzan cifras normales, se considera que el depósito anormal de hierro en tejidos desapareció. Para evitar nueva acumulación, la extracción sanguínea debe efectuarse cada tres o cuatro meses.

Los agentes quelantes, como deferoxamina, son de escasa utilidad terapéutica en la hemocromatosis hereditaria, y deben indicarse sólo cuando haya anemia que contraindique la sangría venosa; en estos casos, el uso simultáneo de eritropoyetina humana recombinante ha demostrado utilidad. El tratamiento de trastornos hepáticos, cardíacos y endocrinos sigue las pautas convencionales.

PRONOSTICO

La remoción del hierro tiene efectos benéficos notables sobre la pigmentación cutánea, la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus, pero no modifica la artropatía, el hipogonadismo ni la cirrosis hepática. Hay evidente incremento de supervivencia de los pacientes tratados. Incluso se ha informado que en enfermos tratados y sin cirrosis la esperanza de vida es similar a un grupo de población sin hemocromatosis. Las causas de muerte son complicaciones de cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular e insuficiencia cardíaca.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Adams PC, Chakrabarti L. Genotypic/phenotypic correlations in genetic hemochromatosis: evolution of diagnostic criteria. *Gastroenterology* 1998;114:319-23.
- Bacon BR, Sadig SA. Hereditary hemochromatosis: presentation and diagnosis in the 1990s. *Am J Gastroenterol* 1997;92:784-9.
- Bothwell TH, Macphail AP. Hereditary hemochromatosis: etiologic, pathologic, and clinical aspects. *Semin Hematol* 1998;35:55-71.
- George DK, Powell LW. Review article: the screening, diagnosis and optimal managements of haemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:631-9.

272 ■ Porfirias

*Humberto A. Pérez Muñoz
Gregorio García González*

DEFINICIÓN

Las porfirias son un grupo de trastornos metabólicos que se caracterizan por deficiencias enzimáticas específicas para cada uno de sus diferentes tipos. Ocasionalmente ocasionan anomalías en la síntesis del hem que se expresan desde el punto de vista bioquímico por producción excesiva de porfirinas y sus precursores ácido 5-aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG). En su mayor parte son hereditarias, pero se describen formas adquiridas. Las manifestaciones clínicas prominentes son cutáneas y neurológicas; con menor frecuencia hay anomalías hepáticas (cuadro 272-1).

CLASIFICACIÓN

En el cuadro 272-2 se muestran las diferentes variedades de porfiria, su defecto enzimático básico y otros datos relevantes. Es común distinguir dos categorías de porfirias:

Cuadro 272-1. Porfirias, agrupadas por sus manifestaciones clínicas

Porfirias con crisis neuroviscerales agudas
Porfiria aguda intermitente
Aciduria delta-aminolevulínica
Porfirias que combinan ataques neuroviscerales agudos y fotosensibilidad
Porfiria variegata
Coproporfiria hereditaria
Porfirias con fotosensibilidad y daño cutáneo crónico
Porfiria cutánea tardía*
Protoporfiria eritropoyética
Porfiria eritropoyética congénita

* Tiene una variante en extremo rara, la porfiria hepatoeritropoyética; en la que aquí se menciona, se presentan fragilidad dérmica, flictenas, erosiones, cicatrices, cambios esclerodérmicos e hipertrichosis en zonas expuestas a la luz.

las eritropoyéticas y las de tipo hepático, división que se fundamenta en la localización de la porfirinogénesis anormal; esto es, médula ósea o eritrocitos e hígado, respectivamente. Sin embargo, dicha clasificación es de poca utilidad clínica, ya que el diagnóstico de porfiria depende sobre todo de sospecha clínica. La caracterización bioquímica de cada tipo de porfiria se efectúa por identificación del exceso de producción de precursores del hem en orina y heces, ya que cada variedad tiene un patrón de eliminación exclusivo que se deriva del defecto enzimático específico. Aunque ya hay técnicas para medir la actividad de dichas enzimas, aún no es posible acceder a ellas con facilidad, menos aún disponer de los métodos para detectar las anomalías genéticas que codifican las deficiencias enzimáticas.

PREVALENCIA

Aún no se conoce con precisión la prevalencia de las porfirias. Algunas, como la porfiria eritropoyética congénita, la protoporfiria y la coproporfiria hereditaria son raras, y se han descrito menos de 300 casos de cada una; su presentación inicial ocurre sobre todo en la infancia. La aciduria 5-aminolevulínica y la porfiria hepatoeritropoyética son en extremo raras, con menos de 20 casos descritos. La porfiria variegata es casi exclusiva de Sudáfrica.

FISIOPATOLOGIA

En la síntesis del hem participan ocho enzimas (fig. 272-1). Con excepción de la sintetasa de ácido 5-aminolevulínico, en cada una de las enzimas se han descrito deficiencias que

Cuadro 272-2. Clasificación de las porfirias, defectos enzimáticos básicos y precursores excretados en cantidades anormales

Enfermedad	Defecto enzimático	Metabolitos en exceso	
		Orina	Heces
Aciduria 5-aminolevulínica	Deshidratasa de ALA	ALA	
Porfiria aguda intermitente	Desaminasa de PBC	ALA y PBC	
Porfiria eritropoyética congénita	Cosintetasa de uroporfobilinógeno III	Uroporfirina I	Uroporfirina I
		Coproporfirina I	Coproporfirina I
Porfiria cutánea tardía	Desearboxilasa de uroporfobilinógeno	Uroporfirinas I y II	Isocoproporfirina
Coproporfiria hereditaria	Oxidasa de coproporfobilinógeno	ALA, PBC, coproporfirina	Coproporfirina III
Porfiria variegata	Oxidasa de protoporfobilinógeno	ALA, PBC, coproporfirina	Protoporfirina
Protoporfiria eritropoyética	Ferroquelatasa, protoporfobilinógeno		Protoporfirina

ALA, ácido aminolevulínico; PBG, porfobilinógeno.

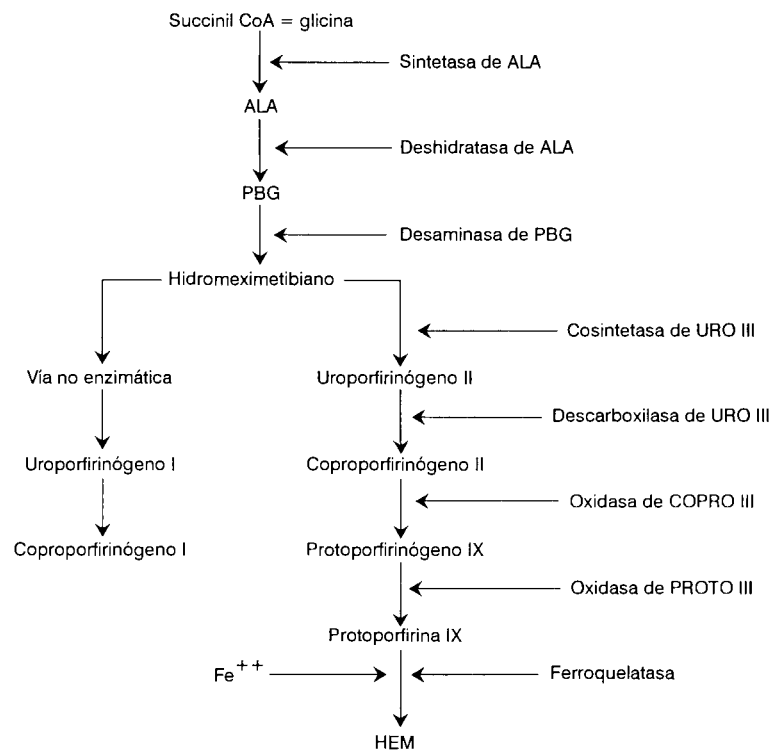


Fig. 272-1. Biosíntesis del hem. (ALA, ácido 8-amínolevulínico; PBG, porfobilinógeno; URO, uroporfirinógeno; COPRO, coproporfirinógeno; PROTO, protoporfirinógeno).

corresponden a las siete variedades de porfiria. Cada defecto enzimático provoca exceso de producción de uroporfirina, coproporfirina, protoporfirina, ALA, PBG o combinación de estas sustancias; algunas se depositan en los tejidos, sobre todo en la piel, y producen fotosensibilidad. Al exceso de ALA se le atribuye efecto neurotóxico por inducción de estrés oxidativo, que podría participar en las manifestaciones neuropsiquiátricas de las porfirias agudas y quizás en la neuropatía autonómica que afecta de manera predominante el tracto gastrointestinal. Estos ataques neurológicos agudos se observan sólo en las cuatro variedades de porfiria en que hay eliminación urinaria anormal de ALA.

El médico internista en México debe conocer a fondo la porfiria aguda intermitente y recordar las características clínicas de la porfiria cutánea tardía, únicas variedades que podría encontrar en algún paciente; en este capítulo se comenta sólo la primera.

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

Definición

Esta enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante ocurre por deficiencia parcial de desaminasa de PBG; se caracteriza por eliminación urinaria de cantidades excesivas de ALA y PBG. Se ha observado que sólo 10% de los sujetos con esta deficiencia enzimática son sintomáticos. Por lo general se manifiesta después de la pubertad, es más común en mujeres y sus características clínicas son ataques agudos de dolor abdominal relacionados con diversos trastornos neurológicos, y en algunos casos alteraciones psiquiátricas. En este tipo de porfiria no aparecen lesiones cutáneas. Los ataques pueden deberse a ayuno, estrógenos, fármacos (sulfas, barbitúricos, griseofulvina, imipramina y otros), ingestión de dietas bajas en calorías, intervención quirúrgica e infecciones.

En México, el médico internista debe conocer a fondo la porfiria aguda intermitente y recordar las características clínicas de la porfiria cutánea tardía, únicas variedades que podría encontrar en algún paciente

La porfiria aguda intermitente es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante que ocurre por deficiencia parcial de desaminasa de PBG; se caracteriza por eliminación urinaria de cantidades excesivas de ALA y PBG

Manifestaciones clínicas

En casi todos los casos, el síntoma inicial es dolor abdominal con localización específica, que en ocasiones puede simular síndrome de abdomen agudo. Los datos comunes son náuseas, vómito, estreñimiento y distensión abdominal. Con frecuencia se describen retención urinaria, taquicardia e hipertensión. Diaforesis, temblor distal y arritmias cardíacas son menos comunes; a estas últimas se atribuyen algunas muertes súbitas. Las alteraciones mentales pueden variar desde estados de confusión leve a episodios psicóticos, o estar ausentes. Los trastornos neurológicos son diversos, como debilidad muscular, arreflexia, déficit sensitivo y neuropatía motora, por lo común reversibles. Se han informado algunos casos con desarrollo de parálisis bulbar; en otros se han descrito convulsiones, pero casi siempre relacionadas con hiponatremia acentuada por vómito, secreción inapropiada de hormona antidiurética o terapéutica hidroelectrolítica incorrecta.

En casi todos los casos, el síntoma inicial es dolor abdominal con localización específica, que en ocasiones puede simular síndrome de abdomen agudo

Diagnóstico

Es sencillo cuando hay sospecha clínica. Se fundamenta en demostrar cantidades de ALA y PBG en orina 10 o más veces que el valor normal durante el ataque agudo. El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras variedades de porfiria que presenten ataques agudos con afección cutánea. La intoxicación aguda por plomo puede semejar los síntomas descritos para este trastorno; la clave diagnóstica es la exposición al metal.

Tratamiento

Los ataques agudos se tratan con administración intravenosa de soluciones glucosadas en concentraciones que proporcionen al paciente 400 a 500 g/día de glucosa. Debe corregirse la hiponatremia y utilizarse tratamientos convencionales para algunas de las manifestaciones clínicas descritas. Otro recurso terapéutico para los ataques agudos es la administración intravenosa de hematina, que no existe en el mercado nacional. Para prevenir los ataques deben evitarse fármacos capaces de inducirlos y el ayuno; en algunas mujeres es útil suspender la ovulación con análogos de acción prolongada de hormona liberadora de hormona luteinizante. Se ha informado también el uso de análogos sintéticos del hem.

Los ataques agudos se tratan con administración intravenosa de soluciones glucosadas en concentraciones que proporcionen al paciente 400 a 500 g/día de glucosa. Debe corregirse la hiponatremia y utilizarse tratamientos convencionales para algunas de las manifestaciones clínicas

Pronóstico

El apego a las medidas preventivas permite al enfermo permanecer asintomático. En la actualidad, con tratamiento sintomático, de sostén e hidroelectrolítico adecuados la mortalidad es excepcional.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Eider GH, Hift RJ, Meisner PN. The acute porphyrias. *Lancet* 1997;349:1613-7.
 Gorchtein A. Drug treatment in acute porphyria. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:427-34.
 Hift RJ, Meisner PN, Kirsch RE. The clinical diagnosis, prevention and management of the hepatic porphyrias. *Trop Gastroenterology* 1997;18:41-4.
 Schreiber WE. A molecular view of the neurologic porphyrias. *Clin Lab Med* 1997; 17:73-83.

273 ■ Leucemias agudas

*Enrique González Montoya
Silvia M. A. Corona López*

DEFINICIÓN

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de padecimientos malignos que se caracterizan por diferenciación y proliferación anormales de una clona celular hematológica en médula ósea.

ETIOLOGÍA

Los factores de riesgo para leucemia aguda son benceno, radiación ionizante, quimioterapia y enfermedades genéticas o familiares

Se ha comprobado que algunos virus producen leucemia en mamíferos, pero hasta ahora no hay evidencia concluyente de que la produzcan en seres humanos

La citogenética y los estudios moleculares aumentan la posibilidad de detectar factores de riesgo susceptibles de prevención y de identificar subgrupos con mayor riesgo de leucemia por exposición ambiental

Se desconocen las causas a pesar de múltiples investigaciones. Las teorías más aceptadas en la actualidad sostienen que la enfermedad se debe a factores ambientales que actúan en un huésped genéticamente sensible. El trastorno ocurre cuando una célula precursora hematopoyética sufre transformación neoplásica; la proliferación autónoma de la clona leucémica continúa hasta que el paciente muere a causa de infección o hemorragia por disminución en la producción de células sanguíneas normales.

Aunque hay controversia al respecto, se considera que los factores de riesgo para leucemia aguda son benceno, radiación ionizante, quimioterapia y enfermedades genéticas o familiares. Se ha comprobado que algunos virus producen leucemia en mamíferos, pero hasta ahora no hay evidencias concluyentes de que la produzcan en el hombre. También se ha informado mayor riesgo en grupos ocupacionales, como trabajadores de refinerías, embalsamadores de funerarias, pintores artísticos, trabajadores del papel y la carne, mecánicos y otros. De igual forma se han ligado a la enfermedad diversos solventes, químicos y pesticidas, así como exposición a humo de tabaco, tintes de pelo y radiación no ionizante (campos electromagnéticos). La presencia de anomalías cromosómicas clonales, que se detecta hasta en 50 a 90% de los casos de leucemia mieloide aguda, es una característica etiológica de los subgrupos de leucemia. Los recursos actuales, como la citogenética y los estudios moleculares, aumentan la posibilidad de detectar factores de riesgo susceptibles de prevención y de identificar subgrupos con mayor riesgo de leucemia por exposición ambiental.

PATOGENIA

Los pacientes por lo general sufren más por reducción del número normal de células sanguíneas que por presencia de células leucémicas, de tal forma que las manifestaciones más graves son infección y hemorragia por disminución de leucocitos y plaquetas circulantes. La baja producción de estos elementos y de eritrocitos por la médula leucémica se atribuye en forma clásica a sustitución de la clona celular troncal por proliferación incontrolable de la clona leucémica, o bien a producción de ciertas sustancias que inhiben la proliferación y diferenciación de las células troncomedulares.

CLASIFICACIÓN

La leucemia aguda se clasifica en linfoblástica y mieloide, que a su vez se divide en diferentes variedades de acuerdo con sus características morfológicas (cuadros 273-1 y 273-2) según los criterios del Grupo Corporativo Franco-Americano-Británico (FAB), y conforme a características inmunológicas que se identifican por anticuerpos monoclonales (cuadro 273-3). En fecha reciente se incorporó la determinación del inmu-

Cuadro 273-1. Clasificación de la leucemia linfoblástica aguda según el Grupo Corporativo Franco-Americano-Británico

<i>Subtipos</i>	<i>Características morfológicas</i>
L-1	Células pequeñas homogéneas
L-2	Células grandes heterogéneas
L-3 (tipo Burkitt)	Células grandes homogéneas, índice mitótico alto, vacuolación citoplásmica importante

no fenotipo en casos indiferenciados (M0) en que la morfología y la citoquímica son insuficientes, y se sugiere microscopía electrónica ante la sospecha de leucemia megacariocítica (M7).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

Leucemia linfoblástica en adultos

La mayor parte de los casos se presentan en adultos jóvenes en el tercero y cuarto decenios de vida. Los pacientes tienen antecedentes de debilidad de varias semanas, signos y síntomas moderados de anemia y alguna evidencia de hemorragia hasta en 33 % de los casos; por lo general no presentan infección al momento del diagnóstico, y hasta 10% están casi asintomáticos. El examen físico revela linfadenopatía generalizada, de mínima a moderada, con predominio en región cervical y esplenomegalia.

La cifra leucocitaria es normal o alta en 85% de los casos; 15% tienen leucopenia, 25 % presentan leucocitosis mayor de 50 000 y en el resto se observan algunos linfoblastos, que en 66% de los pacientes son hasta de 50%. Las plaquetas son bajas en la mayoría de los enfermos, y en cerca de 33% son menores de 50 000. Hay reducción moderada del hematócrito (30 a 35%) en 75% de los pacientes.

La biopsia de médula ósea resulta hipercelular en casi todos los enfermos, en tanto que el frotis revela disminución del número de precursores de eritrocitos, granulocitos y megacariocitos; en 75% de los casos, cuando menos 50% de los elementos medulares nucleados son linfoblastos. El ácido úrico está aumentado, y la muramidasa sérica y urinaria es normal o está disminuida.

Las cifras de leucocitos en la leucemia linfoblástica en adultos pueden ser normales o estar aumentadas en situaciones asintomáticas, hemorrágicas, de linfadenopatía cervical, esplenomegalia, leucocitosis, leucopenia, linfoblastos periféricos, trombocitopenia, anemia y en caso de ácido úrico elevado

Cuadro 273-2. Clasificación de la leucemia mieloblástica aguda según el Grupo Corporativo Franco-Americano-Británico

<i>Subtipos</i>	<i>Características</i>
M0	Mínima diferenciación. Blastos inmaduros con antígenos CD13 y CD33
M1	Sin maduración, blastos sin granulación. Es la más común en adultos; 50% de los blastos con cuerpos de Auer
M2	Con maduración, promielocitos, mielocitos, metamielocitos y bastoncillos de Auer. Es común en adultos
M3	Promielocítica. Más agresiva. Ocurre en grupos de menor edad. Se relaciona con coagulación intravascular diseminada
M4	Mielomonoblástica. Es una variedad común, con afección extramedular más frecuente. Se relaciona con hiperplasia gingival
M5	Monoblástica. Diferenciación predominantemente monocítica. Se relaciona con debilidad, hemorragias y eritema cutáneo. Infiltración extramedular muy frecuente
M6	Eritroleucemia. El componente eritropoyético excede 50% de las células nucleadas de la médula ósea. Es una variante poco común que casi no afecta a niños. El síntoma más frecuente es hemorragia
M7	Megacarioblástica. Abarca 8% de todos los casos de leucemia aguda en México. Destacan anemia, hemorragia y pancitopenia

Cuadro 273-3. Clasificación inmunológica de la leucemia linfoblástica aguda

<i>Subtipos</i>	<i>Características</i>
Variedad común	Tiene el antígeno común de la leucemia linfocítica aguda (antígeno común de la leucemia linfocítica aguda). En realidad es leucemia precélula B. Con frecuencia se transforma en leucemia granulocítica crónica
Leucemia granulocítica crónica	Frecuente en México
Subtipo T	Con marcadores típicos de células T. Es más frecuente en varones. Cifra de leucocitos alta, masa mediastínica. Menos frecuente en México
Subtipo B	Forma menos común, con antígeno de la leucemia linfocítica aguda. Se identifica por marcadores de superficie o inmunoglobulina de membrana de linfocito B
Variedad nula	Carece de marcadores. Frecuente en México

Leucemia mielocítica aguda

Es mucho más común en adultos que la leucemia linfocítica aguda. Puede ocurrir a cualquier edad, con mayor frecuencia entre los 30 y los 60 años. Los pacientes tienen historia similar a los de leucemia linfocítica aguda, pero quizá más breve, con sólo una o dos semanas de síntomas previos al diagnóstico.

Se encuentran manifestaciones hemorragíparas con mayor frecuencia que en la leucemia linfocítica aguda. Los pacientes con leucemia promielocítica a menudo presentan hemorragia moderada a grave, grandes equimosis mucocutáneas e incluso coagulación intravascular diseminada. En 33% de los casos hay infecciones graves, como abscesos piógenos o septicemias. El examen físico puede ser normal excepto por evidencia de hemorragia en 75% de los pacientes; la linfadenopatía es poco frecuente y la esplenomegalia se detecta en 25 % de los enfermos. Se puede apreciar hipertrofia gingival en las variedades monocítica y mielomonocítica.

La fórmula leucocitaria puede ser normal, baja o alta en 33% de los casos, respectivamente, y es poco común que un paciente presente leucocitosis mayor de 300 000. La fórmula diferencial de la biometría hemática puede mostrar formas blásticas, que en 10% de los casos no se observan en sangre periférica; con frecuencia la cuenta plaquetaria es menor de 20 000 y la mayoría de los enfermos tiene reducción del hematócrito a menos de 30 a 35%.

La biopsia de médula ósea es hiper celular, y las células leucémicas equivalen cuando menos a 50% de las células nucleadas medulares; puede haber hiperplasia eritroide o granulación rara de granulocitos maduros. Hay aumento leve de ácido úrico, pero es más importante la elevación de la deshidrogenasa láctica y la muramidasa sérica y urinaria, sobre todo en las variedades monocítica y mielomonocítica. En 10% de los pacientes hay anemia y trombocitopenia, en ocasiones también con leucopenia; esto ocurre sobre todo en ancianos, en quienes se observan con mayor frecuencia síndromes mielodisplásicos, así como mutaciones genéticas vinculadas con falla del tratamiento.

DIAGNOSTICO

Incluye historia clínica completa, estudios de sangre periférica, examen de médula ósea con aspirado y biopsia, estudios de química sanguínea, electrolitos y pruebas de coagulación, así como estudio de líquido cefalorraquídeo, marcadores de superficie de células B y T, tinción con fosfatasa ácida del frotis sanguíneo, y radiografías posteroanterior y lateral de tórax. En la mayor parte de los casos el frotis de sangre periférica establece el diagnóstico; en la variedad mielomonocítica se requiere estudio de médula ósea.

En la actualidad se dispone de recursos diagnósticos como valoración morfológica y citoquímica, inmunofenotipo y análisis citogenético para efectuar diagnósticos más finos de cada uno de los subtipos de leucemia, con mejor vigilancia de remisiones y recaídas. Los nuevos procedimientos, como detección de mieloperoxidasa de RNAm

La leucemia mielocítica se caracteriza por trastornos hemorrágicos, infecciones graves, esplenomegalia, leucocitosis, trombocitopenia y anemia

La metodología diagnóstica en la leucemia aguda incluye historia clínica completa, estudios de sangre periférica, examen de médula ósea con aspirado y biopsia, estudios de química sanguínea, electrolitos y pruebas de coagulación, así como estudio de líquido cefalorraquídeo. En la actualidad hay recursos diagnósticos, como valoración morfológica y citoquímica, inmunofenotipo y análisis citogenético, por lo que se pueden efectuar diagnósticos más finos de cada uno de los subtipos de leucemia, con mejor vigilancia de remisiones y recaídas

pueden establecer la línea mieloidea de los blastos leucémicos, que por ser tan primitivos en ocasiones es muy difícil identificarlos por otros métodos.

TRATAMIENTO

De las urgencias

1. La hemorragia por trombocitopenia se trata con transfusión de concentrados plaquetarios y sangre fresca. Se debe utilizar heparina en caso de coagulación intravascular diseminada.
2. Las infecciones deben tratarse de manera adecuada. Los protocolos más aceptados son los que utilizan al inicio una cefalosporina de tercera generación sola o combinada con aminoglucósido. Recientemente se introdujo el uso de carbapenem como alternativa. El esquema debe modificarse de acuerdo con cultivos y sensibilidad; en casos de fiebre persistente que no cede con antibióticos habrá que agregar anfotericina B.
3. Por el alto riesgo de hemorragia intracerebral, en pacientes con leucemia mieloide aguda debe atenderse la leucotaxis intracerebral mediante radioterapia craneal e hidroxiurea.
4. La nefropatía por uratos, sobre todo en la leucemia linfocítica aguda, se trata con alcalinización de la orina y disminución de la producción de ácido úrico utilizando alopurinol o diálisis. Se utilizan también fármacos como acetazolamida.

Leucemia linfoblástica

El tratamiento aceptado desde hace algunos decenios comprende tres fases principales:

1. Inducción de la remisión completa, que se alcanza en 90 a 95 % de los niños y sólo en 50% de los adultos mediante el uso de vincristina, prednisona, L-asparaginasa o daunorrubicina. Se continúa con esquema de consolidación.
2. Profilaxis del sistema nervioso central mediante radiación craneal con 2 400 rads más metotrexato intratecal, o triple combinación intratecal con metotrexato, hidrocortisona y arabinósido de citosina.
3. Terapéutica de mantenimiento con 6-mercaptopurina diaria y metotrexato semanal; es posible añadir un tercer fármaco como ciclofosfamida o arabinósido de citosina. Se aconseja administrarlo durante tres años.

En México, la duración media de la remisión completa es de 25 meses, y la supervivencia media de 36 meses. Hay informes recientes de supervivencia a cuatro años libre de enfermedad hasta en 55 % de adultos con leucemia linfocítica aguda tratada con dosis altas de daunorrubicina por inducción (270 mg/m^2), y dosis altas de arabinósido de citosina en la etapa posterior a la remisión.

En México, la duración media de la remisión completa es de 25 meses, y la supervivencia media de 36 meses. Hay informes recientes de supervivencia a cuatro años libre de enfermedad hasta de 55% en adultos con leucemia linfocítica aguda tratados con dosis altas de daunorrubicina por inducción y dosis altas de arabinósido de citosina después de remisión

Leucemia mieloide aguda

1. Inducción de la remisión con fármacos mucho más tóxicos que los anteriores. Se usan daunorrubicina más arabinósido de citosina; como alternativas al primero pueden emplearse idarrubicina y mitoxantrona. La morbimortalidad es de 10 a 20% por producción acentuada de aplasia medular e infección agregada.
2. Terapéutica de mantenimiento con tioguanina diaria y ciclos mensuales de ciclofosfamida, arabinósido de citosina o 5-azatidina durante tres años.
3. En la mayor parte de los grupos de adultos no se emplea profilaxis del sistema nervioso central, pero sí en niños, de igual manera que en la leucemia linfocítica aguda. Se recomienda vigilancia periódica del líquido cefalorraquídeo. En México se lleva a cabo si la remisión completa es continua durante seis meses.

El trasplante de médula ósea alogénico o autólogo se ha convertido en una alternativa viable para el manejo de casos de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide

El trasplante de médula ósea alogénico o autólogo se ha convertido en una alternativa viable para el manejo de casos de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda con alta posibilidad de recaída o después de falla del tratamiento primario

aguda con alta posibilidad de recaída o después de falla del tratamiento primario. La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales se encuentra aún en intensa investigación, igual que las terapéuticas biológicas previa y posterior a trasplante de médula ósea. Cada día se generaliza más el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos para acelerar la recuperación de neutrófilos después de trasplante y de quimioterapia intensiva.

Entre las complicaciones del tratamiento merece especial atención el síndrome de lisis del tumor, que se relaciona con anormalidades electrolíticas importantes; se maneja con líquidos intravenosos, manitol, alopurinol y sales de aluminio.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bail DE, Rybka WB. Autologous bone marrow transplantation for adult acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7(1):201.
- Caron PC, Scheimberg DA. Immunotherapy for acute leukemias. *Curr Opin Oncol* 1994;6(1): 14.
- Heim S, Mitelman F. Cytogenetic analysis in the diagnosis of acute leukemia. 1992;70(supl 6): 1701.
- Linker CA. Treatment of acute leukemia in adults. *Curr Opin Oncol* 1992;4:53.
- Richard A, Larson, Dale P, et al. Acute leukemia: biology and treatment. *Hematology* 1994;2:6.
- Ringden O. Allogenic bone marrow transplantation for hematological malignancies. Controversies and recent advances. *Acta Oncol* 1997;36(6):549-64.
- Todeschini G. Estimated 6-year event-free survival of 55% in 60 consecutive adult acute lymphoblastic leukemia patients treated with an intensive phase 11 protocol based on high induction dose of daunorubicin. *Leukemia* 1998; 12(2): 144-9.

274 ■ Leucemias crónicas

Enrique González Montoya
Silvia M. A. Corona López

DEFINICIÓN

Las leucemias crónicas son un grupo diverso de enfermedades malignas de la médula ósea, casi siempre incurables, con un curso más prolongado e indolente que las agudas. Se caracterizan por predominio de células diferenciadas, por lo que es muy fácil diagnosticar su variedad. En general se dividen en dos grupos: leucemia linfocítica crónica y leucemia granulocítica crónica, cada una con características propias.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Definición

La leucemia linfocítica crónica se caracteriza por producción y acumulación de linfocitos de apariencia madura o diferenciada, pero funcionalmente inactivos; en más de 90% de los casos se trata de linfocitos B, y es raro que la proliferación sea de linfocitos T o N.

Patogenia y etiología

Se desconoce la causa. Se caracteriza por varios defectos inmunitarios, entre los que destacan frecuentes complicaciones autoinmunitarias y defectos funcionales de las célu-

las T, lo que conlleva alto riesgo de infecciones predominantemente bacterianas y aparición de otros tumores. Hasta en 50% de los pacientes se identifican diversas anormalidades cromosómicas clonales; la aberración más común es la trisomía 12, que se presenta en 33% de los casos, seguida de anormalidades estructurales del cromosoma 13 en la banda q14. Otros estudios sugieren que la presencia del gen MDM2 tiene importante participación en la tumorigenicidad y progresión de la leucemia linfocítica crónica; esto ocurre con mayor frecuencia en estadios clínicos avanzados.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La leucemia linfocítica crónica suele caracterizarse por linfadenopatía generalizada, linfocitosis periférica, infiltración de médula ósea e interferencia con la hematopoyesis normal. Ocurre en adultos después de los 30 años de edad, más de 90% consta de pacientes mayores de 50 años y alrededor de 66% sobrepasa los 60 años. Los criterios mínimos para establecer el diagnóstico son:

1. Linfocitosis absoluta y sostenida con linfocitos maduros, mayor de 5 000 y no atribuible a otras causas.
2. Médula ósea hiper celular o normocelular con 30% o más de linfocitos de apariencia madura y marcadores que identifiquen linfocitos tipo B.

En 20 a 25 % de los casos el diagnóstico es un hallazgo fortuito al realizar estudio citológico hemático de rutina. Hay linfadenopatía generalizada, con ganglios lisos, móviles y no dolorosos; en 75% aparece esplenomegalia. Cerca de 35% de los pacientes tienen anemia con hemoglobina menor de 12 g y menos de 25% cursan con trombocitopenia menor de 100 000 células/mm³; la leucocitosis puede ser importante, con límites que se hallan entre la leucemia granulocítica crónica y la leucemia aguda (promedio, 130 000 células/mm³). Los síntomas iniciales se relacionan con crecimiento linfático y anemia, y es posible que aparezcan fatiga y predisposición a infecciones bacterianas y virales, dermatosis y equimosis mucocutánea. La prueba de Coombs directa es positiva en 20% de los casos y sólo en 50% se observa anemia hemolítica autoinmunitaria. Con frecuencia se encuentra hipogammaglobulinemia, y en 10% de los casos aparece paraproteinemia.

El estudio de médula ósea muestra hiper celularidad en 60% de los casos y en el resto es normal o hipocelular; el promedio de linfocitos es de 77 por ciento.

En la leucemia linfocítica crónica, 90% de los enfermos son mayores de 50 años y alrededor de 66% sobrepasa los 60 años

Los criterios diagnósticos de leucemia linfocítica crónica son: linfocitosis absoluta y sostenida, no atribuible a otras causas, y médula ósea normocelular o hiper celular con 30% o más de linfocitos B

Tratamiento

No todos los pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B necesitan tratamiento. Los estadios tempranos estables, con histopatología de médula ósea no difusa y niveles de linfocitos sanguíneos bajos no lo requieren, a diferencia de estadios tempranos progresivos o avanzados con infiltración difusa de médula ósea y niveles altos de linfocitos que progresan con rapidez.

El régimen terapéutico inicial consiste en administración de clorambucil y prednisona orales en dosis de 0.2 mg/kg/día y 1.5 mg/kg/día, respectivamente, durante cuatro días; el ciclo se repite cada tres a seis semanas. La respuesta al tratamiento en promedio es de 80%, con duración media de dos años. No se logran remisiones a largo plazo en pacientes con enfermedad inicial refractaria a clorambucil.

En casos resistentes al esquema convencional y en estadios III a IV (cuadro 274-1) que no reaccionan al tratamiento se instaura terapéutica más agresiva con ciclofosfámid, vincristina y prednisona (COP) o los mismos tres fármacos más doxorubicina (CHOP); también se agregan BCNU y melfalán. Recientemente se introdujeron fármacos como fludarabina y 2-clorodesoxiadenosina. Hasta el momento la experiencia con trasplante de médula ósea es muy limitada.

No todos los pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B necesitan tratamiento. Los estadios tempranos estables, con histopatología de médula ósea no difusa y niveles de linfocitos sanguíneos bajos no lo requieren

El régimen terapéutico inicial consiste en administración de clorambucil y prednisona orales en dosis de 0.2 mg/kg/día y 1.5 mg/kg, respectivamente, durante cuatro días; el ciclo se repite cada tres a seis semanas

Pronóstico

Todavía se acepta la clasificación y pronóstico de Rai y Binet (cuadro 274-1). El promedio de supervivencia es de más de cinco años. La presencia de anemia o trombocitopenia es de mal pronóstico.

Cuadro 274-1. Clasificación de Rai y Binet. Estadios y pronóstico de la leucemia linfocítica crónica

Estadio	Linfocitosis > 15 000/ml	Adenomegalias	Hepatomegalia o esplenomegalia	Anemia < 11g/100 ml	Plaquetas < 100 000/mm ³	Pronóstico	
						Riesgo	Supervivencia, años
Rai							
0	+	—	—	—	—	Bajo	> 15
I	+	+	—	—	—	Intermedio	9
II	+	+	+	—	—	Intermedio	5
III	+	+	+	+	—	Alto	2
IV	+	+	+	+	+	Alto	2
Binet							
A	+	±	±	—	—	Intermedio	12
B	+	+	+	—	—	Intermedio	5
C	+	+	+	+	+	Alto	2

Los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia

El estado clínico es aún el mejor indicador pronóstico, pero también se consideran importantes el estado citogenético, el modelo de infiltración leucémica en médula ósea y el tiempo de duplicación de linfocitos. Se sabe que los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia no hematológica, cuya frecuencia es hasta de 9%. El riesgo se incrementa para cáncer de pulmón y próstata en varones, así como para riñón, cáncer de piel no melanoma y sarcoma en ambos sexos.

LEUCEMIA GRANULOCITICA CRÓNICA

Definición

Es una neoplasia clonal de la célula troncohematopoyética pluripotencial, que en la mayoría de los pacientes se caracteriza por una anomalía cromosómica conocida como cromosoma Filadelfia. Esta anomalía ocurre por translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, que da por resultado la creación de un nuevo gen; es común a las series mieloide, eritroide y megacariocítica.

Etiología y fisiopatogenia

Se desconoce la causa. Se divide en dos fases principales: una crónica, que dura tres a cuatro años y reacciona bien al tratamiento, y una aguda (también llamada terminal, blástica o acelerada) que dura dos a cinco meses y por lo regular no reacciona al tratamiento.

Manifestaciones clínicas y características hematológicas

La edad media de presentación es de 50 años, con relación varón:mujer de 1.3:1. Al inicio, los síntomas más comunes se relacionan con hipermetabolismo (malestar general, fatiga, hiporrexia y pérdida de peso) y esplenomegalia (masa abdominal).

Hasta 8% de los pacientes son asintomáticos. Hay esplenomegalia en 74% de los casos y hepatomegalia en 38%. La leucocitosis promedio es de $132 \times 10^9/L$. En 83 y 78% de los individuos se observan basofilia y eosinofilia absolutas, respectivamente; en 47% hay anemia, por lo general leve, y en 39% células rojas nucleadas en sangre periférica: La cuenta plaquetaria media es de $400 \times 10^9/L$. Hay trombocitosis en 48% de los enfermos y trombocitopenia en 11 por ciento.

La cifra media de blastos en médula ósea es de 2%. El estudio histopatológico revela disminución de células rojas en 95% de los casos y de megacariocitos en 30%.

Hay esplenomegalia en 74% de los casos de leucemia granulocítica crónica y hepatomegalia en 38%

En 38% de los pacientes se encuentra el cromosoma Ph, igual que otras anomalías cromosómicas, como cambio en el gen P53 en cerca de 15% de los sujetos, lo cual varía según la fase crónica o terminal del paciente. Se reduce la actividad de fosfatasa alcalina de los leucocitos, tanto en cantidad como en el número de células que la contienen.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento paliativo mejora la calidad de vida, aunque tiene poco efecto sobre la supervivencia. Durante los últimos 30 años, el estándar terapéutico fue con busulfán, pero estudios recientes han demostrado que la hidroxiurea desempeña una función significativa en el manejo de la leucemia granulocítica crónica, y en comparación con el busulfán se relaciona con menor toxicidad, por lo que en la actualidad se le considera el fármaco de elección. Otras alternativas terapéuticas son ciclofosfamida, 6-mercaptopurina y radiación esplénica. Recientemente se han informado buenos resultados con el uso de interferón alfa-2b, solo o combinado con quimioterapia estándar en diferentes grupos de estudio; y hasta ahora continúa la investigación.

El único tratamiento curativo de la leucemia granulocítica crónica es el trasplante de médula ósea compatible después de ablación de la propia médula. Ph1 positiva del paciente mediante radioterapia y quimioterapia muy agresivas. Este procedimiento se acepta por lo general en sujetos con enfermedad en fase crónica menores de 50 años de edad, con donadores HLA idénticos y que evolucionen en su primer año después del diagnóstico; hay supervivencia a cuatro años libre de enfermedad en 70 a 80% de los pacientes, y en muchos se logra la curación. Los resultados del trasplante para enfermedad más avanzada son menos prometedores.

No se ha precisado bien el origen de la fase terminal o crisis blástica, que ocurre en dos de cada tres casos y se caracteriza por ataque al estado general, fiebre, anemia, hemorragias, dolor óseo, diaforesis y dolor esplénico que semejan un cuadro de leucemia aguda. Una vez que se ha establecido el diagnóstico, la supervivencia de la crisis blástica es muy breve (38 días en promedio); en algunos estudios se ha demostrado que las alteraciones citogenéticas, como las mutaciones P53, tienen estrecha relación con el acortamiento de la supervivencia. El tratamiento de la crisis blástica puede ser conservador, con medidas generales o con prednisona y vincristina o 6-mercaptopurina, o bien con trasplante de médula ósea autóloga o alogénica. Estudios de supervivencia de la leucemia granulocítica crónica a largo plazo han demostrado que los parámetros como edad menor, bazo pequeño, plaquetas $\leq 600 \times 10^9/L$, y bajo porcentaje de blastos en sangre, se vinculan con supervivencia a ocho o más años.

El único tratamiento curativo de la leucemia granulocítica crónica es el trasplante de médula ósea

En la leucemia granulocítica crónica, los parámetros como bazo pequeño en pacientes de menor edad al inicio del trastorno, plaquetas $\leq 600 \times 10^9$ y bajo porcentaje de blastos en sangre periférica se vinculan con supervivencia de ocho años o más

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cervantes F, Robertson JE, Rozman C, et al. Long term survivors in chronic granulocytic leukemia: a study by the international CGL Prognosis Study Group, Italian Cooperative CML Study Group. *Br J Haematol* 1994;87(2):293.
- Goidman JM. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Curr Opin Oncol* 1992;4(2):259.
- Jonte F, Barez A, Soto Y, et al. Features of chronic myeloid leukemia at diagnosis. Study of a series of 134 cases. *Sangre Barc* 1992;37(5):345.
- Julisson G. Immunological and genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia. Impact of purinic analogues. *Drugs* 1994;47(supl 6):19.
- Kennedy BJ. The evolution of hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia. *Semin Oncol* 1992;19(supl 9):21.
- Mellemgaard A, Geisler CH, Storm HH. Risk of kidney cancer and other second solid malignancies in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1994;53(4):218.
- Montserrat E, Rozman C. Current approaches to the treatment and management of chronic lymphocytic leukemia. *Drugs* 1994;47(supl 6):1.
- Vincent T, Samuel H, Steven AR, et al. *Cáncer: Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. New York: Lippincott-Raven, 1997.

275 ■ Enfermedad de Hodgkin

*Enrique González Montoya
Silvia M. A. Corona López*

DEFINICIÓN

La enfermedad de Hodgkin se caracteriza por la presencia de supuestas células malignas de origen clonal de Reed-Sternberg y sus variantes, padecimiento reactivo a un proceso inmunológico con respuesta celular variable, policlonal y pleomórfica, o ambas situaciones.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiopatogenia de la enfermedad de Hodgkin es aún motivo de controversia. Estudios recientes para dilucidar el origen de las células de Reed-Sternberg y los cambios genéticos que causan su transformación neoplásica aportan mayores pruebas de que en la mayor parte de los casos la enfermedad de Hodgkin surge de células de la línea linfóide tipo B en diferentes estadios de desarrollo.

La etiopatogenia de este trastorno es aún motivo de controversia. Estudios recientes para dilucidar el origen de las células de Reed-Sternberg y los cambios genéticos que causan su transformación neoplásica ofrecen más pruebas de que la mayor parte de los casos de enfermedad de Hodgkin surgen de células de la línea linfóide tipo B en diferentes estadios de desarrollo. Hay informes previos de un supuesto origen en granulocitos, histiocitos o células reticulares interdigitantes que se localizan en la zona dependiente del timo de los ganglios linfáticos.

En Estados Unidos, Europa y Japón se menciona importante vinculación de las células de Reed-Sternberg con el virus Epstein-Barr, con predominio en la variedad de celularidad mixta en 68% de los casos. En la población mexicana se ha encontrado vinculación mayor (72%) en todos los subtipos histológicos, con excepción de la variedad de predominio linfocítico, que es casi inexistente en los países en vías de desarrollo; por tanto, existe la posibilidad de que las células de Reed-Sternberg no sean más que linfocitos B activados y transformados por el virus.

DEFICIENCIA INMUNITARIA

Las alteraciones del sistema inmunitario en sujetos con enfermedad de Hodgkin dependen de la inmunidad celular, que los sensibiliza a infecciones por virus, bacterias y hongos, lo que se corrobora por presencia de energía cutánea en pruebas intradérmicas. El defecto funcional de los linfocitos T se valora desde estadios muy tempranos mediante curvas de dosis-respuesta con dinitroclorobenceno y fitohemaglutinina *in vitro*, cuyo resultado es respuesta linfóide subnormal.

EVOLUCIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

De los pacientes adultos con enfermedad de Hodgkin, 80% o más acude a consulta médica con adenopatía superficial entumecida que produce dolor leve, localizada a nivel del cuello. Muchos enfermos son asintomáticos, pero hasta en 40% puede haber alguna combinación de fiebre, sudación nocturna, pérdida de peso o prurito.

De los pacientes adultos con enfermedad de Hodgkin, 80% o más acude a consulta médica con adenopatía superficial, dolor leve, eritema y localización en el cuello. Muchos enfermos son asintomáticos, pero hasta en 40% puede haber alguna combinación de fiebre, sudación nocturna, pérdida de peso o prurito (la fiebre es el síntoma más frecuente). A menudo hay antecedentes de adenopatía durante periodos de meses a años antes del diagnóstico (con promedio de cinco meses), la cual suele ser centripeta, en ganglios linfáticos axilares, con compromiso epitroclear muy raro, en el anillo de Waldeyer, gastrointestinal o testicular. Las presentaciones con ganglios axilares o inguinales aislados son menos comunes.

En 50% de los casos puede haber afección mediastínica. El trastorno abdominal es poco frecuente en sujetos asintomáticos, pero común en ancianos o cuando hay fiebre y

sudación nocturna. La enfermedad suele ser localizada, nodal contigua, con poca afección a médula ósea e hígado; cuando se altera el bazo, el paciente rara vez cursa sin fiebre o sudación nocturna.

La enfermedad de Hodgkin es de origen unifocal y se extiende a ganglios linfáticos adyacentes. Los dos grupos linfáticos más afectados son la región cervical, sobre todo en el lado izquierdo, y la retroperitoneal. Estudios con modelos de presentación han mostrado que en la variedad de esclerosis nodular y la de celularidad mixta, el mediastino y la región cervical se afectan con frecuencia cuatro veces mayor que otros sitios arriba o debajo del diafragma. En contraste, el mediastino se altera sólo en 8% de los casos de predominio linfocítico, en los que se observa mayor alteración ganglionar periférica. En los subtipos de celularidad mixta y depresión linfocítica hay mayor afección esplénica. En conclusión, las variedades de celularidad mixta y esclerosis nodular se extienden por contigüidad y se originan en mediastino y cuello, en tanto que las de predominio linfocítico se caracterizan por diferentes sitios de presentación y modelos de extensión.

Los dos grupos linfáticos más afectados son la región cervical, sobre todo en el lado izquierdo, y la retroperitoneal

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

La principal anomalía hematológica es la anemia normocítica-normocrómica moderada, que se relaciona con hierro sérico y capacidad de fijación total de hierro bajos, pero con depósitos de hierro en médula ósea normales o aumentados. También se observan anemia hemolítica con prueba de Coombs directa positiva en más de 1 % de los casos de enfermedad avanzada; velocidad de sedimentación globular aumentada; reacción leucemoide moderada a importante, sobre todo en pacientes asintomáticos; eosinofilia periférica leve, sobre todo en sujetos con prurito, y linfocitopenia absoluta (< 1 000) en casos de enfermedad avanzada.

La principal anomalía a nivel hematológico es la anemia normocítica-normocrómica moderada

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

La más aceptada en la actualidad es la del cambio de la clasificación de Rye de Lukes-Butler-Hicks (cuadro 275-1). De las variedades que se establecen en esa clasificación, la más frecuente en México es la de celularidad mixta, seguida de la de depresión de linfocitos, en tanto que en Estados Unidos y otros países anglosajones predominan la esclerosis nodular y la celularidad mixta. En 1994, el Grupo Internacional de Estudio del Linfoma introdujo una nueva clasificación, la Revisión Europea-Americana de la Clasificación del Linfoma (REAL), en la que se incorporan aspectos inmunológicos y moleculares (cuadro 275-2).

DIAGNOSTICO Y CLASIFICACIÓN

Después de realizar historia clínica completa y efectuar exámenes de laboratorio y gabinete, el diagnóstico definitivo se establece por biopsia de ganglio. En ocasiones se

Cuadro 275-1. Clasificación histopatológica de la enfermedad de Hodgkin (cambio de la clasificación de **RYE** de Lukes-Butler-Hicks [1966])

<i>Subtipos</i>	<i>Características típicas</i>
Predominio de linfocitos	Linfocitos redondos y pequeños, células linfocíticas-histiocíticas, células de Hodgkin y escasas células de Reed-Sternberg
Esclerosis nodular	Bandas de colágena que definen nódulos, células lacunares de Hodgkin, células de Reed-Sternberg
Cellularidad mixta	Población celular heterogénea, células de Hodgkin, células de Reed-Sternberg
Depleción de linfocitos	Numerosas células de Reed-Sternberg y células de Hodgkin, fibrosis difusa

Cuadro 275-2. Comparación de las clasificaciones de REAL y de RYE en la enfermedad de Hodgkin

REAL	RYE
Predominio linfocítico, nodular (con afección difusa o sin ésta)	Predominio linfocítico, nodular (la mayor parte de los casos)
Enfermedad clásica rica en linfocitos	Predominio linfocítico, difusa (la mayor parte de los casos)
	Predominio linfocítico, nodular (casos raros)
Esclerosis nodular	Esclerosis nodular
Celularidad mixta	Celularidad mixta (muchos casos)
Depleción linfocítica	Depleción linfocítica

Después de realizar historia clínica completa y efectuar exámenes de laboratorio y gabinete, el diagnóstico definitivo se establece por biopsia de ganglio. A veces se requieren biopsias múltiples, pues no es raro tomar muestras de ganglios linfáticos crecidos con hiperplasia reactiva que envuelven a los afectados por la enfermedad

requieren biopsias múltiples, ya que no es raro tomar muestras de ganglios linfáticos crecidos con hiperplasia reactiva que envuelven a los afectados por la enfermedad. Para realizar una estadificación adecuada deben seguirse las recomendaciones del Symposium de Ann-Arbor de 1970, modificadas en 1989 en Costwold, Inglaterra (cuadro 275-3).

Se requiere historia clínica detallada para determinar la presencia o ausencia de síntomas sistémicos, para detectar síntomas o signos que sugieran participación extraganglionar y para valorar la extensión del trastorno linfático. La radiografía de tórax y la linfangiografía bilateral de extremidades inferiores son muy útiles. En pacientes sintomáticos con lesiones o dolor óseo, hipercalcemia o fosfatasa alcalina alta se indica examen de médula ósea; en estos casos debe realizarse biopsia, no sólo aspiración.

Los gammagramas hepatoesplénico y óseo ayudan a definir sitios de enfermedad adicional, pero no son definitivos para el diagnóstico sin confirmación por biopsia. Lo anterior es importante porque la presencia de enfermedad visceral modifica los procedimientos de clasificación y abordaje terapéutico.

La tomografía axial computada tiene buena correlación con la linfangiografía, e incluso ofrece algunas ventajas para visualizar nódulos linfáticos abdominales superiores y mesentéricos.

Laparotomía estadificadora

La decisión de usar laparotomía para efectuar la estadificación está ligada con el inicio del tratamiento. El Comité de Estadificación de la Enfermedad de Hodgkin de Ann-

Cuadro 275-3. Estadificación de la enfermedad de Hodgkin según la clasificación de Cotswold (1989)

Estadio	Características
I	Participa sólo una región ganglionar (I) o sólo un sitio u órgano extralinfático (IE)
II	Participan dos o más regiones ganglionares en un mismo lado del diafragma (II); puede participar un órgano o sitio extralinfático (II-E)
III	Participan regiones ganglionares en ambos lados del diafragma (III), o se localiza en un sitio u órgano extralinfático (III-E), en bazo (III-S) o en ambos (III-ES)
III-1	Con participación de bazo, hilio, ganglio celiaco o ganglios portales o sin ellos
III-2	Con participación de ganglios paraaórticos, ilíacos y mesentéricos
IV	Participación difusa o diseminada de uno o más órganos o sitios extralinfáticos, con afección de ganglios linfáticos o sin ellos

Símbolos aplicables a cualquier estadio de la enfermedad:

A	Asintomático
B	Fiebre, sudación nocturna y pérdida de peso > 10% en los últimos seis meses
X	Enfermedad voluminosa (mediastino en más de 33%, o ganglios mayores de 10 cm)
E	Afección a un solo sitio extralinfático próximo al sitio linfático afectado
CS	Estado clínico
PS	Estado patológico (determinante de laparotomía)

Arbor y de Costwold recomienda que la laparotomía y la esplenectomía se realicen sólo si las decisiones terapéuticas dependen de identificar la enfermedad abdominal. La tendencia actual consiste en sustituir estos procedimientos por laparoscopia estadificadora, que ya se emplea en algunos lugares. Aunque aún se discute si su uso debe continuar o no, sin duda es el método más seguro para investigar la magnitud de la participación abdominal en el padecimiento, y sirve como referencia para comparar otros procedimientos.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

El tratamiento de la enfermedad de Hodgkin ha cambiado de manera radical en los últimos años. Los enfermos en estadios I-A y II-A se tratan con radioterapia localizada y de campo extendido, respectivamente. En pacientes con enfermedad voluminosa (ganglios mayores de 3 cm) se recomienda agregar quimioterapia combinada con mostaza nitrogenada, sulfato de vincristina, procarbazona y prednisona (MOPP), cuyo empleo sin radioterapia en estadios iniciales puede elegirse en lugares donde no se cuente con ese recurso, con los mismos resultados. Según el metaanálisis, se sabe que la quimioterapia agregada mejora el control de la enfermedad en estadios tempranos de la enfermedad, pero tiene poco efecto en la supervivencia. Estudios realizados en México revelan que la radioterapia ganglionar total es curativa en estadio I-A, siempre y cuando no presente enfermedad voluminosa con adenomegalia mayor de 7 cm. Los enfermos en estadios I-B, II-B, III y IV se tratan con MOPP, aunque la adición de radioterapia puede ser útil en estadio III-A.

Después de esta terapéutica, alrededor de 90 a 95% de los pacientes en estadios I-A y II-A permanecen libres de enfermedad durante siete años, con posibilidad de rescate en caso de recaída.

En estadios avanzados, la quimioterapia combinada permite supervivencia de 70 a 80% a cinco años, también con posibilidad de rescate en caso de recaída. Entre 20 y 30% de los enfermos en estadios avanzados no logran remisión, y 30% de quienes sí la consiguen tienen recaída ulterior, por lo que se requieren otros esquemas terapéuticos, como adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD), que no presentan resistencia cruzada con MOPP (su eficacia es la misma y tienen menos efectos secundarios, pero su costo es mayor), o bien ciclos alternos de MOPP y ABVD.

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos es una alternativa para revertir los efectos de la quimioterapia combinada intensiva en el tratamiento de las recaídas, con equilibrio positivo de costo y beneficio.

Entre 6 y 20% de los pacientes tratados desarrolla una segunda neoplasia a los siete años; la más frecuente es la leucemia aguda mieloide, seguida por linfomas. De manera secundaria ocurren también disfunciones gonadales, cardiopatía por radioterapia, necrosis ósea avascular, hipotiroidismo, hipoesplenía funcional y otras más, por lo que el objetivo actual consiste en encontrar alguna combinación terapéutica para controlar la enfermedad con menos efectos colaterales.

En casos de enfermedad de Hodgkin avanzada o resistente, en la actualidad hay alternativas terapéuticas con nuevos fármacos y productos biológicos que se encuentran en fase de estudio, por lo que su uso aún es restringido (inmunoglobulina marcada, anticuerpos antiferritina marcados, anticuerpos monoclonales y otros más).

Por último, es importante destacar que los pacientes con VIH y enfermedad de Hodgkin cursan por lo general con estadios e histología avanzados, con síntomas B, relacionados con crecimiento tumoral o con ambos; la variedad predominante es celularidad mixta y la respuesta a la quimioterapia es mala.

Los enfermos en estadios I-A y II-A se tratan con radioterapia localizada y de campo extendido, respectivamente. En pacientes con enfermedad voluminosa se recomienda agregar quimioterapia combinada con mostaza nitrogenada, sulfato de vincristina, procarbazona y prednisona

Alrededor de 90 a 95% de los pacientes en estadios I-A y II-A permanecen libres de enfermedad durante siete años después de recibir tratamiento, con posibilidad de rescate en caso de recaída

En casos de enfermedad de Hodgkin avanzada o resistente, hay alternativas terapéuticas con nuevos productos biológicos que se encuentran en fase de estudio, por lo que su uso aún es restringido

LECTURAS RECOMENDADAS

- Aviles A, Guzmán R. El papel de la radioterapia en las etapas tempranas de la enfermedad de Hodgkin. *Rev Invest Clin* 1992;44:363.
- Cossman J, Messineo C, Bagg A. Reed-Sternberg cell: survival in a hostile sea. *Lab Invest* 1998;78(3): 229-35.

- Gulati SC, Bennett CL. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) as adjunct therapy in relapsed Hodgkin disease. *Ann Intern Med* 1992;116(3):177.
- Mauch PM, Kalish LA. Patterns of presentation of Hodgkin's disease. Implication for etiology and pathogenesis. *Cancer* 1993;71(6):2072.
- Quintanilla L, Gamboa A. Prevalencia alta del virus de Epstein-Barr en una población mexicana con enfermedad de Hodgkin. *Rev Invest Clin* 1994;46:355.
- Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3 888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998;16(3):830-43.

276 ■ Linfomas no Hodgkin

*Silvia M. A. Corona López
Enrique González Montoya
Joaquín López Barcena
Juan José Indaberea*

DEFINICIÓN

Los linfomas no Hodgkin son un conjunto heterogéneo de enfermedades del sistema linfoproliferativo que tienen en común la expansión monoclonal de linfocitos B o T

Los linfomas no Hodgkin son el grupo más grande de neoplasias del sistema inmunitario. Este conjunto heterogéneo de enfermedades del sistema linfoproliferativo tiene en común la expansión monoclonal de linfocitos B o T. Avances recientes en biología molecular explican su origen genético debido a cambios en las células linfoides por translocación, deleciones o mutaciones. Otro mecanismo patogénico es el causado por retrovirus (que tienen tropismo por linfocitos) y las infecciones por virus específicos, como el linfoma de Burkitt, el virus Epstein-Barr y el HTLV-I. Como causa de leucemias estimulan la expresión de interleucina-2 y su receptor a través de genes transactivantes.

Hay muchas clasificaciones de estos trastornos, desde la de Rappaport de 1966, que se basa en el origen celular, hasta la molecular genética; no obstante, ninguna es completa y precisa. Una de las más aceptadas, la de Ann Arbor de 1971, se fundamenta en estadios clínicos. Otra clasificación divide estas enfermedades por grado de malignidad en bajo, mediano o alto.

En el cuadro 276-1 se muestra la clasificación de linfomas no Hodgkin del Working Formulation for Clinical Usage del National Cancer Institute y la de Kiel (la primera tiene mayor aceptación). En los cuadros 276-2 a 276-7 se muestran otras clasificaciones.

FACTORES DE RIESGO

Radiaciones ionizantes, herencia, SIDA, manipulación de cloruro de vinilo, asbestos y uso de hidantoínas configuran riesgo cuatro a 10 veces mayor que el de la población general.

DIAGNOSTICO

Hay un amplio espectro de manifestaciones clínicas y cualquier órgano puede sufrir afección. La forma clínica más común es la adenopatía única o múltiple. En 20 a 30% de los casos es extraganglionar; cuando es ganglionar, su localización es cervical en 35% de los pacientes; axilar e inguinal en 30%; supraclavicular en 20%, y auricular,

Cuadro 276-1. Clasificación de linfomas no Hodgkin del Working Formulation for Clinical Usage del National Cancer Institute

<i>Working Formulation</i>	<i>Kiel (términos relacionados o equivalentes)</i>
Grado bajo de malignidad	
a. Linfoma linfocítico de células pequeñas	Linfocítico, leucemia linfocítica crónica Linfocítico, otros Linfoplasmacitoide
b. Linfoma folicular de células hendidas pequeñas	Centroblástico-centrocítico, folicular sin esclerosis
c. Linfoma mixto de células hendidas pequeñas y grandes	Centroblástico-centrocítico, folicular con esclerosis
Grado intermedio de malignidad	
d. Linfoma folicular de células grandes	Centroblástico-centrocítico, folicular y difuso sin esclerosis Centroblástico-centrocítico, folicular y difuso con esclerosis Centroblástico-centrocítico, difuso
e. Linfoma difuso de células pequeñas hendidas	Centrocítico
f. Linfoma difuso mixto, de células pequeñas y grandes	Centroblástico-centrocítico, folicular y difuso sin esclerosis Centroblástico-centrocítico, folicular y difuso con esclerosis Linfoplasmacitoide
g. Linfoma difuso de células grandes hendidas y no hendidas	Centroblástico-centrocítico, folicular y difuso sin esclerosis Centroblástico-centrocítico, folicular y difuso con esclerosis
Alto grado de malignidad	
h. Linfoma inmunoblástico de células largas	Indiferenciado
i. Linfoma linfoblástico de células enrolladas y células no hendidas	Histiocítico con esclerosis Tumor de Burkitt
j. Linfoma de células pequeñas, células no hendidas, tumor de Burkitt	Linfoblástico, tipo Burkitt
Varios	
Mixtos	Micosis fungoides
Micosis fungoides	
Histiocítico	
Plasmacitoma extramedular	
Sin clasificación	
Otros	

Cuadro 276-2. Clasificación de linfomas no Hodgkin del BNLI

Linfoma folicular	A
Células foliculares predominantemente pequeñas	B
Células foliculares medianas, pequeñas y largas	C
Linfoma difuso	
Linfocítico bien diferenciado (células pequeñas alrededor del linfocito)	D
Linfocítico, medianamente diferenciado (pequeños folículos linfocíticos)	E
Linfocítico, poco diferenciado (linfoblástico)	
a. No Burkitt	F
b- Tumor de Burkitt	C
c. Linfoma mediastínico	H
Linfocítico de células linfoides grandes y pequeñas	I
Células grandes indiferenciadas	J
Células histiocíticas (célula mononuclear fagocítica)	K
Células plasmáticas	L
Linfoma maligno, sin clasificación	M
Plasmacitoide	N
Esclerosis en banda	O
Esclerosis fina	P

Cuadro 276-3. Clasificación de los linfomas no Hodgkin según Rappaport

Nodular	
Linfocítico bien diferenciado	A
Linfocítico escasamente diferenciado	B
Linfocítico e histiocítico combinado	C
Histiocítico	D
Difuso	
Linfocítico bien diferenciado sin semejanzas plasmacitoides	E
Linfocítico bien diferenciado con semejanzas plasmacitoides	F
Linfocítico escasamente diferenciado sin semejanzas plasmacitoides	G
Linfocítico escasamente diferenciado con semejanzas plasmacitoides	H
Linfoblástico diferenciado	I
Linfoblástico indiferenciado	J
Linfocítico e histiocítico combinado	K
Histiocítico sin esclerosis	L
Histiocítico con esclerosis	M
Tumor de Burkitt	N
Indiferenciado	O
Linfoma maligno sin clasificación	P
Linfoma compuesto	Q

epitroclear, poplíteo, abdominal o retroperitoneal en 15%. Las de bajo grado tienen extensión rápida por vía hematológica a lugares distantes, ya sean ganglionares o extraganglionares, como médula ósea, tracto gastrointestinal (linfoma de células grandes), anillo de Waldeyer, hígado, hueso (menos común en grados bajos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Las primeras manifestaciones pueden ser fiebre, infecciones, esplenomegalia y anemia. Alrededor de 1% de los pacientes presentan trombocitopenia de etiología inmunitaria.

Cuadro 276-4. Clasificación de los linfomas no Hodgkin según Lukes y Collins

De células indefinidas	A
De células T	
Linfocítico pequeño	B
Sézary, micosis fungoide	C
Linfocítico de células enrolladas	D
Sarcoma inmunoblástico (células T)	E
De células B	
Linfocítico pequeño	F
Linfocítico plasmacitoide	C
Centrofoliculares	
Célula pequeña hendida	H
Célula grande hendida	I
Célula pequeña no hendida	J
Célula grande no hendida	K
Sarcoma inmunoblástico	L
Subtipos de linfomas centrofoliculares:	
a. Folicular	M
b. Folicular y difuso	N
c. Difuso	O
d. Esclerótico con folículos	P
e. Esclerótico sin folículos	Q
Histiocítico	R
Linfoma maligno sin clasificación	S

Cuadro 276-5. Clasificación de los linfomas no Hodgkin según Kiel

Grado bajo de malignidad	
Linfocítico, leucemia linfocítica crónica	A
Linfocítico, otros	B
Linfoplasmacitoide	C
Centrocíptico	D
Centroblástico-centrocítico, folicular sin esclerosis	E
Centroblástico-centrocítico, folicular con esclerosis	F
Centroblástico-centrocítico, folicular y difuso sin esclerosis	C
Centroblástico-centrocítico, folicular y difuso con esclerosis	H
Centroblástico-centrocítico, difuso	I
Linfoma con malignidad de bajo grado, sin clasificación	J
Alto grado de malignidad	
Centroblástico	K
Linfoblástico tipo Burkitt	L
Linfoblástico	M
Linfoblástico, otro (sin clasificación)	N
Inmunoblástico	O
Alto grado de linfoma maligno sin clasificación	P
Linfoma maligno no clasificado ("alto grado" o "bajo grado" no especificable)	Q
Linfoma compuesto	R

En 50% de los casos de linfoma extraganglionar, el diagnóstico se establece mediante intervención quirúrgica realizada por dolor y masas abdominales.

Los estudios con bario son poco específicos para el diagnóstico de linfoma de tubo digestivo; la endoscopia tiene sensibilidad de 60%. En el linfoma de intestino delgado se consideran diagnósticos los siguientes datos: individuos menores de 30 años con dolor abdominal, síndrome de malabsorción y dedos en palillo de tambor, y en el estudio de electroforesis de inmunoglobulinas, la presencia de IgA anormal.

Los linfomas no Hodgkin de la cadena de Waldeyer se presentan en adultos mayores de 50 años; 50% se localizan en amígdalas, 23% en la base de la lengua y 18% en nasofaringe. Estos pacientes cursan con disfonía, disfagia, sensación de cuerpo extraño, epistaxis, obstrucción nasal y disminución de la audición. Las adenopatías submaxilares y retromandibulares se muestran en ocasiones como masas indoloras cubiertas de mucosa azul púrpura.

Cuadro 276-6. Clasificación de los linfomas no Hodgkin según Dorfman

Foliculares	
Linfoide pequeño	A
Linfoide mixto, células pequeñas y grandes	B
Linfoide grande	C
Difusos	
Linfocítico pequeño sin diferenciación plasmacitoide	D
Linfocítico pequeño con diferenciación plasmacitoide	E
Linfoide pequeño atípico	F
Linfoblástico de células "enrolladas"	G
Linfoblástico	H
Linfoide grande sin diferenciación plasmacitoide	I
Linfoide grande con diferenciación plasmacitoide	J
Linfoide mixto, pequeño y grande	K
Histiocítico	L
Linfoma de Burkitt	M
Linfoepiteliode (linfoma de Lennert)	N
Micosis fungoides	O
Indiferenciado	P
Linfoma con esclerosis	Q
Linfoma maligno sin clasificación	R
Linfoma mixto	S

Cuadro 276-7. Clasificación de los linfomas no Hodgkin según la Organización Mundial de la Salud

Linfosarcoma nodular prolinfocítico	A
Linfosarcoma nodular prolinfocítico-linfoblástico	B
Linfosarcoma difuso linfocítico	C
Linfosarcoma difuso linfoplasmaclítico	D
Linfosarcoma difuso prolinfocítico	E
Linfosarcoma difuso prolinfocítico-linfoblástico	F
Linfosarcoma difuso linfoblástico	C
Linfosarcoma difuso inmunoblástico	H
Linfosarcoma difuso, tumor de Burkitt	I
Micosis fungoides	J
Plasmacitoma	K
Reticulosarcoma	L
Linfoma maligno sin clasificación	M
Linfoma mixto	N

La tomografía axial computada tiene baja sensibilidad para identificar lesiones ganglionares; sin embargo, es útil para localizar las de senos paranasales y cavidad nasal. La ubicación orbitaria puede causar exoftalmos; la tomografía axial computada muestra masas hiperdensas no erosivas en cavidades orbitarias.

Los linfomas tiroideos se desarrollan a partir de enfermedad previa, como tiroiditis (más frecuente en mujeres). En el gammagrama se encuentran nódulos normofuncionantes o hipofuncionantes con aumento de volumen de la glándula. La biopsia por aspiración establece el diagnóstico en 80% de los casos.

La presentación cutánea es de curso lento en adultos mayores de 40 años, con lesiones inespecíficas de apariencia psoriasiforme o eccematiforme que evolucionan a formación de placas muy pruriginosas; después aparecen tumores rojos violáceos muy dolorosos, a veces con ulceración. Los linfomas cerebrales se desarrollan en 1 % de los pacientes; son más frecuentes en sujetos con trasplante o SIDA. En la tomografía axial computada de cráneo se observan como masas únicas hiperdensas de localización supratentorial y paraventricular.

La presentación pulmonar, de evolución lenta y bajo grado de malignidad, se observa en la placa de tórax como nódulo solitario o como varios nódulos; se puede curar en forma quirúrgica. Los linfomas óseos son muy agresivos; se muestran en huesos largos como lesiones destructivas moteadas o permeantes metafisarias. El linfoma testicular se presenta en sujetos mayores de 50 años; se advierten masas bilaterales, y en la ecografía se observan zonas hipoeoicas con orquidomegalia.

Después del diagnóstico clínico e histopatológico debe efectuarse el diagnóstico de extensión, para lo cual se establece una secuencia de los sitios afectados, con el fin de elegir el manejo terapéutico, integrar un pronóstico y valorar la respuesta al tratamiento.

Los recuentos sanguíneos, en los que se encuentra anemia, deben efectuarse en las primeras. La placa de tórax muestra lesión mediastínica o hiliar en 15% de los casos, y derrame pleural en 85 %. El estudio de líquido cefalorraquídeo es indispensable en pacientes menores de 35 años con factores de riesgo de afección del sistema nervioso central.

La gammagrafía ósea con ^{99m}Tc es más sensible que los estudios radiológicos. En la localización mediastínica se requiere gammagrafía con ⁶⁷Ga, cuya sensibilidad es de 91 %. La linfografía tiene sensibilidad mayor de 80% y especificidad de 70%, y además sirve para evaluar la respuesta terapéutica. No hace falta repetir la tomografía en forma periódica, ya que la ecografía abdominal tiene sensibilidad de 87%. La resonancia magnética nuclear es muy sensible para mostrar invasión medular por linfomas.

La biopsia de médula ósea puede cambiar el estadio en 60% de los casos y sólo de manera ocasional se requiere biopsia hepática mediante laparoscopia.

TRATAMIENTO

Los linfomas de grado bajo se tratan con radioterapia regional, que es curativa en 11 a 27% de los casos. En etapas III y IV se requiere quimioterapia, radiación o combina-

Después del diagnóstico clínico e histopatológico debe efectuarse el diagnóstico de extensión, para lo cual se establece una secuencia de los sitios afectados con el fin de elegir la terapéutica, integrar un pronóstico y valorar la respuesta al tratamiento

ción de ambas. La radioterapia debe ser de cuerpo entero e induce remisión a cinco años. El esquema quimioterapéutico más utilizado consiste en ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona.

Los de grado intermedio y alto requieren quimioterapia intensiva combinada cuando la enfermedad es avanzada. La supervivencia es de dos años. Los fármacos más utilizados son ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, metotrexato, bleomicina, etopósido, ARA-C y prednisona en dosis progresivas y de inicio prioritario. En localizaciones mediastínicas se debe combinar radioterapia con quimioterapia. Ocho años después del diagnóstico, la evolución de todos los estadios es maligna acelerada.

El linfoma gastrointestinal requiere intervención quirúrgica previa. En el linfoma de sistema nervioso central se utiliza radioterapia total al cerebro para profilaxis meníngea. En casos de linfoma diseminado también se usa la combinación de interferón recombinante alfa-2b con quimioterapia. Recientemente se ha utilizado una combinación de quimioterapia más agresiva y trasplante de médula ósea.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Foonka T. Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood* 1986;68:1.
- Gómez A, Barcos M. Cyclophosphamide, vincristine, adriamycin and prednisone (CHOP) with and without intermediate dose of methotrexate for the treatment of non-Hodgkin's lymphomas of diffuse histology. *Cancer* 1987;60:18.
- National Cancer Institute sponsored classifications of non-Hodgkin's lymphomas; summary and description of a Working Formulation for Clinical Usage. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. *Cancer* 1982;49:2112.
- Romaguera JE, McLaughlin P, Worth L. Multivariate analysis of prognostic factors in stage to follicular low grade lymphoma. A risk model. *J Clin Oncol* 1991;9:762.
- Shikno T, Arioka H, Kuba Yashi R. Acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma with mediastinal mass. A study of 23 patients different disorders or different stages. *Leuk-lymphoma* 1994;13(1-2):161.
- Solal P, Lepage E, Recombinant interferón alfa 2b combined with a regime containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:1608.

277 ■ Otros trastornos linfoproliferativos

*Silvia M. A. Corona López
Enrique González Montoya*

DEFINICIÓN

Este grupo abarca diversas enfermedades que implican proliferación de células B o T, desde hiperplasias reactivas policlonales hasta verdaderos linfomas malignos monoclonales. Por lo general no son trastornos autolimitados, y pueden incluir inmunodeficiencias heredadas, adquiridas o vinculadas con yatrogenia. Hay factores que favorecen su aparición, como defectos en la reparación del DNA; efectos directos del virus con alteraciones de las características de proliferación en subgrupos celulares, y reacomodos con recombinación genética en los linfocitos.

INMUNODEFICIENCIAS (cuadro 277-1)

Hereditarias

Consisten en ataxia-telangiectasia (relacionada con ruptura cromosómica), enfermedad de Wiskott-Aldrich (inestabilidad cromosómica, tal vez relacionada con virus),

Las inmunodeficiencias se clasifican en hereditarias, yatrogénicas y adquiridas

Cuadro 277-1. Clasificación histopatológica de las inmunodeficiencias

Unfadenopatía con disproteinemia	Hiperplasia de cadenas pesadas
Cranulomatosis linfomatoíde	Enfermedad de cadenas gamma
Histiocitosis de senos con linfadenopatía masiva	Proliferaciones linfoides anexas al ojo

hipogammaglobulinemia y síndrome linfoproliferativo asociado a cromosoma X (relacionado con virus Epstein-Barr). La presencia de estos trastornos incrementa 100 a 10 000 veces las posibilidades de desarrollar cáncer.

El dato característico es linfadenopatía. Las localizaciones más comunes son tracto gastrointestinal, sistema nervioso central, pulmón y tejidos blandos de cabeza y cuello. Los pacientes con ataxia-telangiectasia que desarrollan linfoma linfoblástico crónico pueden presentar síntomas inespecíficos, con leucocitosis, sin linfadenopatías ni organomegalias. Los pacientes con el síndrome de Bloom (inestabilidad cromosómica y aumento de la susceptibilidad del cultivo de fibroblastos a radiaciones gamma), o con síndrome de Chediak-Higashi (autosómico recesivo, con albinismo parcial oculocutáneo, fotofobia, frecuentes infecciones por piógenos, grandes inclusiones lisosómicas intracelulares), muestran en 85% de los casos fase acelerada de pancitopenia, fiebre, ictericia, hepatosplenomegalia, linfadenopatías, alteraciones neurológicas y una infiltración difusa de células mononucleares.

Yatrogénicas

Se observan en receptores de trasplante renal, de hígado y de médula ósea. En los receptores de trasplante hay dos tipos de presentación: *a)* en pacientes con edad promedio de 21 años, enfermedad inespecífica mononuclear, fiebre, faringitis y linfadenopatías de rápido desarrollo aparecen nueve meses después del trasplante, y *b)* en pacientes con edad promedio de 47 años se desarrollan masas tumorales cinco años después del trasplante. En otros trasplantes de órganos sólidos se encuentran linfomas en cerebro y tracto gastrointestinal que se manifiestan por hemorragias, perforaciones u obstrucciones.

En sujetos con trasplante de médula ósea se presentan fiebre, adenopatías, visceromegalias, lesiones necróticas y umbilicadas de la piel, con deterioro neuropsicológico significativo.

Adquiridas

Resultan de la acción del virus Epstein-Barr y de retrovirus. Un ejemplo es la mononucleosis infecciosa fatal en pacientes con historia familiar de síndromes linfoproliferativos relacionados con cromosoma X que sobreviven 32 días en promedio y cursan con infección grave por virus Epstein-Barr, fiebre, faringitis, linfadenopatía generalizada de predominio cervical, hepatosplenomegalia y erupción maculopapular; se encuentra linfocitosis atípica con aumento de inmunoglobulinas séricas y de transaminasas.

En infecciones por VIH hay síntomas inespecíficos de candidiasis, linfadenopatía generalizada de tres meses de evolución y neumonía intersticial linfocítica (más frecuente en niños que en adultos, con efecto restrictivo de la capacidad difusora del monóxido de carbono, tos y disnea, con fiebre o sin ella; la radiografía de tórax muestra patrón nódulorreticular patognomónico).

FISIOPATOLOGIA

El espectro histopatológico va desde hiperplasia linfoide nodular hasta linfoma de alto grado de malignidad. Los síndromes de inmunodeficiencia congénitos se relacionan con anomalías localizadas del tejido linfoide.

En cuanto a los aspectos moleculares, para entender la patogenia linfoproliferativa es importante la determinación de monoclonalidad o policlonalidad; esto se puede lo-

grar mediante citogenética convencional o por hibridación de DNA mediante la técnica Southern-blot. La presencia de clones de células B o T en tejido linfoide no conduce necesariamente al diagnóstico de linfoma maligno.

Linfadenopatía con disproteinemia

Este trastorno es potencialmente fatal. Se manifiesta con fiebre, linfadenopatía generalizada, hepatosplenomegalia, hipergammaglobulinemia y anemia hemolítica. Evoluciona en unos 30 meses. Las biopsias ganglionares muestran infiltrado de inmunoblastos, células plasmáticas, eosinófilos, histiocitos y depósitos de material amorfo eosinofílico. Reciente se demostró que este trastorno (que antes se denominaba linfadenopatía angioinmunoblástica) podría deberse a proliferación anormal de linfocitos T. Las dosis bajas de corticosteroides permiten su control transitorio. En la actualidad se estudia el uso de ciclosporina A.

La linfadenopatía con disproteinemia es potencialmente fatal y se manifiesta con fiebre, linfadenopatía generalizada, hepatosplenomegalia, hipergammaglobulinemia y anemia hemolítica; evoluciona en unos 30 meses

Granulomatosis linfomatoide

Es una forma de angeítis y granulomatosis que puede afectar cualquier órgano. En pulmones se encuentran nódulos bilaterales que recuerdan la granulomatosis de Wegener. Se presenta en sujetos de mediana edad. Desde el punto de vista histológico se observa infiltración linforreticular con células linfocíticas y plasmacitos atípicos.

Histiocitosis de senos con linfadenopatía masiva

Los pacientes cursan con linfadenopatía cervical no dolorosa que puede afectar las regiones axilar e inguinal, así como infiltrar piel, párpados, glándulas salivales y huesos. Es más frecuente en individuos de raza negra. Hay fiebre, neutrofilia, anemia normocrómica e hipergammaglobulinemia. Evoluciona hacia amiloidosis o linfoma maligno. Al microscopio se encuentra dilatación de los senos por histiocitos granulares.

Los pacientes con histiocitosis de senos cursan con linfadenopatía cervical no dolorosa que puede afectar las regiones axilar e inguinal, así como infiltrar la piel, los párpados, las glándulas salivales y los huesos

Hiperplasia linfática nodular gigante

Es una acumulación de tejido linfoide intercalado con células plasmáticas y vasos. Ocurre con mayor frecuencia en mediastino en pacientes entre los ocho y los 70 años de edad. Se encuentran dos tipos histológicos: hiperplasia hialina vascular e hiperplasia de células plasmáticas. Se trata con excisión quirúrgica.

Enfermedad de cadenas pesadas

Es un trastorno de los linfocitos Q que puede evolucionar a linfoma maligno. Hay proliferación de células plasmáticas y secreción de inmunoglobulinas anormales en cadenas alfa. Aparece entre los 10 y los 30 años de edad. La presentación más común es la intestinal en regiones donde han ocurrido infecciones y parasitosis. Se observan tres estadios histológicos, desde infiltración difusa de células linfoides hasta linfoma de grandes células. Se han logrado remisiones completas con antimicrobianos.

Enfermedad de cadenas gamma

Se presenta en sujetos de más de 40 años de edad. Hay linfadenopatía, fiebre, malestar general, astenia y hepatosplenomegalia. Se relaciona con artritis reumatoidea, lupus eritematoso generalizado y miastenia gravis.

La enfermedad de cadenas gamma aparece en sujetos de más de 40 años de edad. Hay linfadenopatía, fiebre, malestar general, astenia y hepatosplenomegalia

Proliferaciones linfoides anexas al ojo

Comprenden 10 a 15% de las masas tumorales orbitarias. El síndrome de Sjögren (más frecuente en mujeres jóvenes) es una enfermedad crónica autoinmunitaria que consiste en infiltración linfocítica de glándulas lagrimales y salivales, y puede evolucionar a queratoconjuntivitis seca y xerostomía; hay crecimiento de parótidas, linfadenopatía y esplenomegalia.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe hacerse con enfermedades reactivas a bacterias, virus y parásitos, síndrome posvacunación, enfermedades autoinmunitarias, reacciones alérgicas a fármacos (sobre todo difenilhidantoinatos), enfermedades por atesoramiento, exposición a berilio, sarcoidosis y malignidad primaria o metastásica.

TRATAMIENTO

Depende de la presentación clínica. Se pueden usar desde antimicrobianos hasta inmunosupresores, antivirales e inmunoterapia. En el futuro posiblemente se podrán prevenir estos trastornos mediante ingeniería y consejo genéticos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Kumar S, Kumar D, Kingma DW. Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma in a renal transplant patient. *Am J Sur Pathol* 1993; 17(10): 1046.
- Martens F, Johansson B, Mitelman F. Age and gender related heterogeneity of cancer chromosome aberrations. *Genet Cytogenet* 1993;70(1):6.
- Martens F, Johansson B, Mitelman F. Isochromosomes in neoplasia. *Genes chromosome*. 1994; 10(4):221.
- Pizzo P, Poplack D. *Principles on Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1989.

278 ■ Mieloma múltiple

*Silvia M. A. Corona López
Enrique González Montoya
Sergio R. Salinas Salazar*

DEFINICIÓN

El mieloma múltiple es una enfermedad neoplásica diseminada; proviene de una clona de células plasmáticas transformadas que prolifera en médula ósea, altera sus funciones e invade el hueso adyacente. Se caracteriza por anemia, hipercalcemia, destrucción ósea, daño renal e inmunodeficiencia. Las células neoplásicas secretan el componente M de las inmunoglobulinas.

ETIOLOGÍA

Se desconocen las causas, aunque hay datos que sugieren predisposición genética y participación de virus oncogénos.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Este trastorno es más frecuente en varones mayores de 50 años de edad, con ocurrencia de tres casos por 100 000 habitantes. Comprende 1 % de todas las neoplasias y 10% de las hematológicas.

El mieloma múltiple es más frecuente en varones mayores de 50 años de edad

FISIOPATOLOGIA

Aún no se precisa el tipo específico de célula plasmática que origina el mieloma múltiple, a pesar del empleo de anticuerpos monoclonales, ni la naturaleza del estímulo que desencadena la expansión inicial de las células plasmáticas. Sin embargo, la predilección por inducir destrucción ósea es una cualidad funcional propia de la célula del mieloma múltiple, y se ha demostrado su relación con producción de citocinas como interleucina-1 beta, factores de necrosis tumoral alfa y beta e interleucina-6.

Por otra parte, diversos investigadores han encontrado que el principal factor de crecimiento del mieloma múltiple es la interleucina-6, ya que se detectan niveles altos de ésta en pacientes con mieloma múltiple activo, en contraste con niveles normales en pacientes con trastorno estable o gammapatía monoclonal de significado indeterminado.

Desde el punto de vista citogenético, la baja actividad proliferativa de la célula plasmática mielomatosa dificulta su estudio, pero se ha concluido que: a) no hay cambios citogenéticos específicos en el mieloma múltiple; b) la frecuencia de anormalidades en cromosomas donde se localizan loci de cadenas ligeras de inmunoglobulinas es muy baja, y c) hay cambios citogenéticos secuenciales dentro del mismo paciente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas se relacionan con la cinética del crecimiento tumoral y los productos que secretan las células tumorales, con alteraciones fisicoquímicas, inmunitarias o humorales que dan lugar a varios síndromes, como anemia ferropénica, síndrome de hiperviscosidad por componente M en 90% de los casos, hiperglobulinemia e hipercalcemia.

La hipercalcemia es secundaria al aumento de resorción ósea por secreción de activadores de osteoclastos y al factor de crecimiento tumoral alfa, que moviliza hueso. Las inmunoglobulinas del componente M del mieloma por lo general son IgG (23%), IgA o cadenas libres de inmunoglobulinas (1%); IgD o IgE son más raras. Cuando se excede el umbral renal de eliminación aparecen cadenas L en orina (proteína de Bence Jones). Si el componente M predomina en IgA, puede haber hiperviscosidad y trastornos hemorragíparos.

Las inmunoglobulinas del componente M del mieloma por lo general son IgG (23%), IgA o cadenas libres de inmunoglobulinas (1 %); IgD o IgE son más raras

La insuficiencia renal se encuentra en 20% de los casos con patogenia mixta; tanto la nefropatía por calcio como la proteinuria originan daño tubular. También puede haber amiloidosis renal en 15% de los enfermos.

Los pacientes pueden presentar infecciones respiratorias recurrentes; esto se debe a inhibición de inmunoglobulinas normales por componentes anormales, lo cual disminuye la fagocitosis.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de mieloma múltiple se fundamenta en los siguientes criterios:

Los criterios diagnósticos del mieloma múltiple se dividen en mayores y menores

Criterios mayores

1. Plasmacitomas en biopsias de tejido.
2. Plasmacitosis en médula ósea (más de 30% de células plasmáticas) con 90% de especificidad.
3. Espiga de inmunoglobulina monoclonal en la electroforesis sérica: IgG mayor de 3.5 g/100 ml, o IgA mayor de 2 g/100 mililitros.

4. Excreción de cadenas ligeras mayor de 1 g/día en electroforesis de proteínas en orina de 24 horas.

Criterios menores

1. Plasmacitosis de médula ósea (10 a 30% de células plasmáticas).
2. Espiga de Inmunoglobulina monoelonal menor que la señalada en los criterios mayores.
3. Lesiones osteolíticas.
4. IgM normal <50 mg/100 ml, IgA < 100 mg/100 ml, o IgG <600 mg/100 mlilitros.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

En estudios radiográficos se encuentran fracturas patológicas de predominio en la columna. Se sospecha hipercalcemia por la presencia de náuseas, vómito, somnolencia, sed, polaquiuria y azoemia. El diagnóstico de síndrome de hiperviscosidad se establece por alteraciones visuales, somnolencia, cefalea, irritabilidad, hemorragia en mucosas, retinopatía con hemorragias, exudados, edema y venas ingurgitadas al explorar el fondo del ojo.

Los gammagramas óseos son inespecíficos y sólo tienen utilidad en 2% de los casos. La resonancia magnética nuclear es útil en 40% de los pacientes para buscar lesiones líticas y de compresión medular; las placas simples sólo sirven en 20% y la proteína de Bence Jones sólo es positiva en 50% de los casos. La determinación de microglobulina beta es un factor pronóstico y debe efectuarse en forma seriada para valorar la respuesta al tratamiento.

CLASIFICACIÓN

La clasificación por etapas clínicas es la siguiente (cuadro 278-1):

- I. Hemoglobina mayor de 10 g/100 ml; calcio sérico normal; plasmacitoma solitario en radiografía, y determinación de productos del componente M mayor de 4 g/24 horas.
- II. No corresponde a I ni a III.
- III. Hemoglobina menor de 8.5 g/100 ml; calcio sérico mayor de 12 mg/100 ml; lesiones osteolíticas en placas radiográficas simples, y producción de componente M de IgG mayor de 7 g/100 ml.

Se acompaña con la letra A si la función renal es normal y con la B si presenta alteración con creatinina mayor de 2.0 mg/100 mililitros.

El diagnóstico diferencial se hace con gammopatías monoclonales.

Cuadro 278-1. Etapas clínicas del mieloma múltiple

	I	II	III
Hb	> 10 g/100 ml	> 8.5 g < 10 g	Hb < 8 g
Ca	9 a 11 mg/día	> 11 < 12 mg	60 > 12 mg/100 ml
M	> 4 g/24 h	> 4 > 7 g/24 h	> 7 g/100 ml

A, función renal normal. B, creatinina > 2 mg/100 ml. Hb, hemoglobina; Ca, calcio; M, IgC del componente M del mieloma múltiple.

TRATAMIENTO

La etapa clínica y el daño renal dan la pauta para el tratamiento, que se fundamenta en quimioterapia sistémica, radioterapia y manejo de las complicaciones.

La quimioterapia se fundamenta en el uso de citotóxicos, alquilantes como melfalán, nitrosoureas, antraciclina, alcaloides de la Vinca y glucocorticoides. Puede utilizarse interferón alfa recombinante.

La radioterapia localizada se usa en caso de plasmacitoma solitario; si la localización de éste es extramedular o si se encuentra en vías aéreas superiores o tubo digestivo se podrá lograr curación. También se utiliza en caso de lesiones líticas que amenacen la médula espinal.

La hipercalcemia de hasta 12 g se trata con hidratación, diuréticos y preparados fosforados. Cuando es mayor de 12 g se usan glucocorticoides (60 mg/día de prednisona), calcitonina (4 UI/kg, IM o SC), plicamicina (15 a 20 mg/kg) y difosfonatos. Si la hiperviscosidad pone en peligro la vida, se debe iniciar plasmaféresis.

El daño renal puede requerir diálisis o hemodiálisis. No se ha demostrado utilidad de la inmunoglobulina humana para prevenir infecciones; la vacuna neumocócica se indica como profilaxis. Deben vigilarse las concentraciones séricas de ácido úrico, por la posibilidad de gota con daño renal.

La etapa clínica y el daño renal dan la pauta para el tratamiento, que se fundamenta en quimioterapia sistémica, radioterapia y manejo de las complicaciones

PRONOSTICO

Sin tratamiento, la supervivencia es de un año. Con tratamiento adecuado se logra supervivencia media de 40 meses. Cerca de 2% de los pacientes sobreviven 10 años o más.

De los enfermos tratados, 25% puede evolucionar a leucemia mielógena secundaria. En fecha reciente se han identificado como factores pronósticos las concentraciones séricas de microglobulina beta-2, la proteína C reactiva y la interleucina-6; también se ha establecido correlación directa entre concentración sérica alta y mal pronóstico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Barlogie B, Vasole DH, Jagannath S. Salvage therapy for multiple myeloma: the University of Arkansas experience. *Mayo Clin Proc* 1994;69(8):787.
- Bellaiche L, Laredo JD. Value of magnetic resonance imaging in myeloma. *Press Med* 1994;23(7):315.
- Bolis S, Bregani ER, Rossini F. Role of prognostic factors and staging in therapeutic program. *Rec Prog Med* 1994;85(1):49.
- Hussein M. Multiple myeloma: an overview of diagnosis and management. *Clev Clin J Med* 1994;61(4):285.
- Legrand E, Le-Lavier F. Male osteoporosis. *Rev Prat* 1994;44(12):1563.
- Vivaldi P, Comotti C, Pedrazzoli M. The kidney in multiple myeloma. The physiopathological and clinical aspects. *Rec Prog Med* 1994;85(2):123.

Sección XVIII

Enfermedades de la piel

Directora de área:

Ma. Guadalupe Fabián San Miguel



279. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS <i>Ma. Guadalupe Fabián San Miguel</i> <i>Hilda Hidalgo Loperena</i>	286. PENFIGO <i>Lileana Acosta Cobos</i> <i>Carlos Bazán Pérez</i>
280. ERITEMA NUDOSO <i>Ma. Guadalupe Castro Martínez</i> <i>Ma. Guadalupe Fabián San Miguel</i>	287. DERMATITIS POR CONTACTO <i>Antonio González Chávez</i> <i>María S. J. Quiñones</i> <i>Alvarez</i> <i>Graciela E. Alexánderon Rosas</i>
281. ACNÉ <i>Ma. Guadalupe Fabián San Miguel</i> <i>Francisco Higuera Ramírez</i>	288. DERMATITIS POR MEDICAMENTOS <i>Antonio González Chávez</i> <i>Laura C. Juárez Maldonado</i> <i>Graciela E. Alexánderon Rosas</i>
282. ANAFILAXIS <i>Graciela E. Alexánderon Rosas</i> <i>María Santa Alvarez</i> <i>María S. j. Quiñones Chávez</i> <i>Antonio González Chávez</i>	289. PSORIASIS <i>Víctor Huggo Córdova</i> <i>Pluma</i>
283. DERMATITIS ATOPICA <i>Graciela E. Alexánderon Rosas</i> <i>Alex Aguirre Hernández</i> <i>Antonio González Chávez</i>	290. ERITRODERMIA <i>Ma. Guadalupe Fabián San Miguel</i>
284. URTICARIA Y ANGIOEDEMA <i>Graciela E. Alexánderon Rosas</i> <i>Mario Meza Alvarado</i> <i>Antonio González Chávez</i>	291. MELANOMA <i>Ma. del Carmen Cedillo Pérez</i>
285. ERITEMA MULTIFORME <i>Roberto Cortés Franco</i> <i>Carlos Bazán Pérez</i>	292. CARCINOMA BASOCELULAR <i>Ma. del Carmen Cedillo Pérez</i>
	293. CARCINOMA ESPINOCELULAR <i>Ma. del Carmen Cedillo Pérez</i>
	294. SARCOMA DE KAPOSÍ <i>Ma. del Carmen Cedillo Pérez</i>

279 ■ Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas

Ma. Guadalupe Fabián San Miguel
Hilda Hidalgo Loperena

INTRODUCCIÓN

Para el médico internista es de suma importancia la observación de la piel, que en muchas situaciones orienta el diagnóstico integral del paciente, ya que incluso puede ser el órgano de choque de muchos trastornos sistémicos, no sólo endocrinos y metabólicos, sino también de otro tipo, como colagenopatías, neoplasias e infecciones.

DIABETES MELLITUS

El término glucohistequia cutánea, acuñado por Urbach, se refiere a la mayor concentración de glucosa en la piel, la cual en el paciente diabético por lo general es seca, con hiperhidrosis superior, alteración en pelo, uñas y dermatoglifos. Hasta 71% de los diabéticos pueden tener afección de la piel. La dermatopatía diabética es el daño cutáneo más común en estos sujetos y se relaciona con complicaciones internas de la diabetes, como nefropatía, retinopatía y neuropatía.

La dermatopatía diabética es el daño cutáneo más común en la diabetes mellitus. Se relaciona con complicaciones internas de la propia enfermedad, como nefropatía, retinopatía y neuropatía

En algunas estudios se han vinculado las manifestaciones cutáneas de la diabetes con la duración de la enfermedad, el control de la glucosa, las complicaciones microvasculares y la hidratación del estrato córneo.

Las lesiones más frecuentemente encontradas, en comparación con controles sanos, son como sigue: ictiosiformes, trastorno tipo esclerodermia, *tinea pedis*, palmas secas escamosas. Al considerar los factores de riesgo, los cambios de la piel tipo esclerodermia se correlacionan más con la duración de la diabetes.

Enseguida se mencionan otros tipos de lesiones que se encuentran en pacientes diabéticos.

Dermatopatía diabética. Aparecen máculas de color rojizo, pruriginosas, semejantes a dermatitis ocre, por depósitos de hemosiderina en la microangiopatía. Es más común en hombres que en mujeres y en el sexto decenio de la vida.

Necrobiosis lipóidica. Se observa en 60% de los pacientes diabéticos; incluso se ha dividido en la forma diabética y la no diabética. Las lesiones consisten en máculas ulcerativas de color amarillento pardo; predominan en las extremidades inferiores en diabéticos y en forma diseminada en no diabéticos.

Granuloma anular. Se caracteriza por nódulos dispuestos en forma anular única o múltiple. Su apariencia en el análisis microscópico es semejante a necrobiosis lipóidica con necrosis incompleta de fibras de colágena. En diabéticos se relaciona con depósitos de complejos inmunitarios perivasculares.

Rubelosis. Consiste en coloración rojiza de cara y cuello.

Xantomas eruptivos y xantelasmas. Aparecen pápulas o placas de color amarillento periorbitarias o en extremidades, que se relacionan con alteración del metabolismo de los lípidos.

Las lipodistrofias pueden vincularse con aplicación de insulina o con la propia diabetes. Consisten en atrofia del tejido celular subcutáneo, que da el aspecto de depresiones

Lipodistrofias. Pueden vincularse con aplicación de insulina o con la propia diabetes. Consisten en atrofia del tejido celular subcutáneo, que da el aspecto de depresiones.

El grupo de Romano y colaboradores describe otras lesiones que se presentan en pacientes diabéticos, y que consisten en vitiligo (9%), psoriasis (9%) y eccema (8%). Las lesiones en la piel ocurren con mayor frecuencia por infecciones en pacientes con mal control metabólico, y en quienes la dermatopatía diabética tuvo mayor correlación con neuropatía.

En un estudio realizado en la ciudad de México se encontró onicomicosis en 31.5 % de los pacientes; de éstos, en 89.47% la causa fue *Candida* spp, y en 73.3% se correlacionó además con descontrol de la enfermedad.

El prurigo pigmentario es un tipo de dermatosis inflamatoria que se caracteriza por lesiones papulares rojizas y pruriginosas. Otros trastornos de la piel asociados a diabetes consisten en ampolla idiopática, alopecia, hirsutismo, gingivoestomatitis, glositis, carotenemia y hemocromatosis.

ENFERMEDADES TIROIDEAS

Hipertiroidismo

En el hipertiroidismo, la piel está caliente y húmeda como resultado de vasodilatación cutánea y sudación excesiva; con frecuencia se observa eritema palmar. Puede haber aumento o disminución de la pigmentación cutánea, con distintos significados fisiopatológicos; la hiperpigmentación al parecer se relaciona con hipersecreción de ACTH secundaria a metabolismo acelerado de cortisol; la hipopigmentación en forma de vitiligo se considera de origen autoinmunitario

La piel se halla caliente y húmeda como resultado de vasodilatación cutánea y sudación excesiva; con frecuencia se observa eritema palmar. Puede haber aumento o disminución de la pigmentación cutánea con distintos significados fisiopatológicos. La hiperpigmentación al parecer se relaciona con hipersecreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) secundaria a metabolismo acelerado del cortisol; la hipopigmentación en forma de vitiligo se considera de origen autoinmunitario, y con frecuencia se vincula con enfermedad de Graves-Basedow. También hay mixedema pretibial o dermatopatía infiltrativa, que en ocasiones aparece en la enfermedad de Graves-Basedow. El cabello es fino y frágil; las uñas son blandas y friables. Se pueden observar uñas de Plummer, fenómeno que consiste en onicolisis con desprendimiento de la porción terminal del lecho ungueal.

Hipotiroidismo

El mixedema, que consiste en una tumefacción de la piel, se distingue del edema ordinario porque la presión digital no produce hundimiento, característica más evidente en cara, nuca y dorso de manos y pies. La piel está seca, escamosa y dura, pálida, en ocasiones amarillenta (por anemia, vasoconstricción cutánea e hipercarotenemia). Las secreciones sudoríparas y sebáceas se encuentran disminuidas. Cabello, pestañas, cejas y pelo corporal se vuelven secos, gruesos y frágiles, con tendencia a caer. Las uñas también se tornan quebradizas y tienen crecimiento muy lento.

ENFERMEDADES HIPOFISARIAS

Acromegalia

Los pacientes pueden presentar piel grasosa e hipertrichosis, con hipertrofia cutánea, sobre todo en los pliegues del cuero cabelludo (*cutis venias gyrata*), y acantosis nigricans.

Hipopituitarismo

En este trastorno la piel se adelgaza y ocurre pérdida de cabello en pestañas y cejas.

ENFERMEDADES SUPRARRENALES

El síndrome de Cushing se caracteriza por la presencia de acne y estrías; el síndrome de Addison, por hiperpigmentación y lesiones en la piel de aspecto vitiligoide.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DE LAS COLAGENOPATIAS

Lupus eritematoso generalizado

En 75% de los sujetos hay múltiples manifestaciones cutáneas; las más frecuentes se relacionan con eritema, telangiectasias, atrofia, hiperqueratosis (sobre todo en zonas expuestas al sol), eritema en alas de mariposa en la cara, descamación en las manos y desviaciones pigmentarias. La piel puede evolucionar hacia atrofia con hipocromía central rodeada por un halo hiperpigmentado, y estas lesiones progresar a placas con mayor o menor edema, eritema, nódulos subcutáneos y en ocasiones aspecto verrucoso. Puede observarse fenómeno de Raynaud hasta en 50% de los pacientes.

En 75% de los sujetos con lupus eritematoso generalizado hay manifestaciones en la piel; las más frecuentes se relacionan con eritema, telangiectasias, atrofia, hiperqueratosis (sobre todo en zonas expuestas al sol), eritema en alas de mariposa en la cara, descamación de las manos y desviaciones pigmentarias

Esclerodermia

Las lesiones cutáneas tienen tres estadios de evolución: edema, induración y atrofia. El inicio es simétrico en las manos (dedos con edema, endurecidos, con piel tensa y calcificaciones). En 90% de los casos ocurre fenómeno de Raynaud. La afección facial produce rigidez de expresión; hay microstomía y ectropión palpebral. Las retracciones dérmicas son causa de rigidez en flexión no dolorosa.

La esclerodermia sistémica puede ser parte del síndrome de CREST (calcinosis, síndrome de Raynaud, endurecimiento esofágico, esclerodactilia, telangiectasia).

Dermatomiositis

Los pacientes presentan eritema y edema de las extremidades. En la cara es patognomónico el color violáceo de los párpados, igual que en cuello y cara anterior del tórax. Puede acompañarse de telangiectasias o de púrpura. Al evolucionar la enfermedad, la piel se torna pigmentada y atrófica, con pápulas que predominan en rodillas, codos y otras salientes.

Es importante considerar que la dermatomiositis puede ser marcador de neoplasia maligna, sobre todo a edad avanzada. Las neoplasias más frecuentes son de ovario, pulmón y estómago, así como el cáncer cervicouterino.

Panarteritis nudosa

Se caracteriza porque con cierta frecuencia aparecen nódulos subcutáneos y musculares del tamaño de un guisante.

OTROS TRASTORNOS METABOLICOS

Hemocromatosis

Se denomina también diabetes bronceada porque la piel se torna azulada. Los pacientes cursan con alcaptonuria (ocronosis), piel hiperpigmentada (incluso en cartílagos, córnea y esclerótica), porfirias con eritema, ampollas, hiperpigmentación, mutilaciones y cicatrices.

Enfermedades hepáticas

En éstas hay ictericia y prurito, angiomas, telangiectasias, eritema y uñas de base blanca.

Enfermedades pancreáticas

La pancreatitis aguda puede cursar con urticaria, *livedo reticularis* y equimosis. En la pancreatitis crónica se puede presentar hipodermitis necrosante.

En el glucagonoma puede aparecer erupción entematosa (eritema necrolítico migratorio); en ocasiones hay bulas y lesiones psoriasiformes, que se localizan sobre todo en cara, abdomen, perineo y extremidades a nivel distal. Cuando mejora quedan lesiones induradas e hiperpigmentadas. Los pacientes también pueden experimentar glositis, estomatitis, queilitis angular, uñas distróficas y cabello delgado

En el glucagonoma puede aparecer erupción eritematosa (eritema necrolítico migratorio), y en ocasiones bulas y lesiones psoriasiformes que se localizan sobre todo en cara, abdomen, perineo y extremidades a nivel distal. Cuando mejora quedan lesiones induradas e hiperpigmentadas. Los pacientes pueden experimentar glositis, estomatitis, queilitis angular, uñas distróficas y cabello delgado.

SISTEMA NERVIOSO

Neurofibromatosis

Se distingue por las manchas café con leche (más de seis pueden ser diagnósticas) o efélides axilares (lentigo) y por tumores dérmicos mamiliformes.

Epiloia

Es una genodermatosis autosómica que se caracteriza por lesiones cutáneas tipo angiofibroma, rojizas y duras, sobre todo en la cara. En el tronco hay zonas de hipertrofia cutánea hipocrómicas lanceoladas, y en las uñas se observan fibromas subungueales. Se relaciona con lesiones en la corteza cerebral, el riñón, la retina o el corazón.

ERITEMA NUDOSO

El eritema nudoso se caracteriza por nódulos subcutáneos, mal delimitados, dolorosos, que se presentan en ambas piernas y desaparecen a las dos o tres semanas. Su prevalencia es mayor en mujeres. Cursa con velocidad de sedimentación incrementada. Se presenta por alergia medicamentosa (sulfamidas, penicilina), sarcoidosis, infecciones bacterianas, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

Se caracteriza por nódulos subcutáneos, mal delimitados, dolorosos, que se presentan en ambas piernas y desaparecen a las dos o tres semanas. Su prevalencia es mayor en mujeres. Cursa con velocidad de sedimentación incrementada. Se presenta por alergia medicamentosa (sulfamidas, penicilina), sarcoidosis, infecciones bacterianas (tuberculosis posterior a vacunación con BCG, después de infección estreptocócica o por yersinias), enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

ERITEMA ANULAR CENTRIFUGO

Hay focos eritematosos limitados con borde elevado de 1 cm de ancho. Se presenta como manifestación paraneoplásica (carcinomas de mama, próstata, estómago y pulmón), por infecciones (estreptococos, tuberculosis, meningococos, virus, parásitos) y por medicamentos.

PIODERMIA GANGRENOSA

En este padecimiento hay focos inflamatorios rojos azulados, confluyentes, ulcerados, con borde infiltrante, sobre todo en las piernas. Suele acompañar a la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y los medicamentos; también puede ser de origen idiopático. Se trata con corticosteroides.

TROMBOFLEBITIS

Es dolorosa y de localización cambiante. Se presenta en accesos. Ocurre sobre todo en el carcinoma de páncreas.

ACANTOSIS NIGRICANS

Consiste en hiperqueratosis parda con papilomatosis en axilas, ingles y cicatriz umbilical. Su presentación es brusca y muy acentuada, en 90% de los casos por tumor gastro-

intestinal (60% son adenocarcinomas gástricos). Otras causas son obesidad, medicamentos (éster de ácido nicotínico), diabetes resistente a la insulina y síndromes hereditarios.

HIPERTRICOSIS LANUGINOSA

Se caracteriza por aparición de pelo en zonas donde no lo había en condiciones normales. Se observa en carcinoma de colon, vejiga, pulmón o cuello uterino.

La acantosis nigricans consiste en hiperqueratosis parda con papilomatosis en axilas, ingles y cicatriz umbilical. Su presentación es brusca y muy acentuada, en 90% de los casos por tumor gastrointestinal (60% son adenocarcinomas gástricos). Otras causas son obesidad, medicamentos (éster del ácido nicotínico), diabetes resistente a la insulina y síndromes hereditarios

ERITEMA GIRADO REPENTINO

Eritema rápidamente variable en forma de guirnalda con descamación, el cual se observa sobre todo en el tronco y se vincula de manera primordial con cáncer de pulmón. Puede coincidir con otras manifestaciones dermatológicas, en especial prurito, ictiosis o lesiones vesiculosas, además de eosinofilia. Se caracteriza por desaparecer cuando se controla la neoplasia.

PENFIGO

Esta enfermedad se ha reconocido recientemente en pacientes con neoplasias linfoproliferativas y en ocasiones en casos de tumores sólidos. Los sujetos presentan lesión aguda de mucosas y piel, que pueden confundirse con eritema multiforme, epidermólisis tóxica y pénfigo vulgar. El curso casi siempre es fatal, con excepción de algunas situaciones con resección total de las neoplasias.

El pénfigo se reconoció recientemente en pacientes con neoplasias linfoproliferativas y en ocasiones en casos de tumores sólidos. Los sujetos presentan lesión aguda de mucosas y piel, que pueden confundirse con eritema multiforme, epidermólisis tóxica y pénfigo vulgar. El curso es casi siempre fatal, con excepción de algunos casos con resección total de las neoplasias

ICTIOSIS ADQUIRIDA

La ictiosis no congénita (sobre todo en adultos) debe considerarse como marcador de tumor interno, en especial de linfomas. La piel se observa seca, escamosa, con hipertrofia de palmas de las manos y plantas de los pies.

ERITEMA FACIAL

Su presentación paroxística se relaciona con tumores de tipo carcinoide en intestino, pulmón y ovario. Después el eritema evoluciona de color rojizo a violáceo crónico, lo cual puede acompañarse de diarrea y vómito debido a producción de serotonina, histamina y bradicinina en el tumor.

ALOPECIA MUCINOSA

Se caracteriza por pápulas dispuestas en áreas cubiertas de pelo, donde se origina alopecia. Hay formas benignas en que no se reconoce causa específica, y formas relacionadas con micosis fungoide u otros linfomas cutáneos.

MELANODERMIA APIZARRADA

La coloración azulada de la piel se vincula con melanuria. El diagnóstico se establece por observación de la orina, que se torna oscura. Es frecuente su vinculación con melanomas malignos, y se ha sugerido su uso como marcador de metástasis.

PANICULITIS NECROTICA

Es un trastorno básicamente nodular. Las lesiones, de color rojizo amoratado, suelen ser dolorosas y en pocas ocasiones se necrosan. Se localiza en las piernas. Debe descartarse lesión pancreática de tipo inflamatorio o tumoral por liberación de lipasa.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Arenas R, Rubalcaba J, Leyva J, Alvarez B, Fabián G, Ruvalcaba M, Aranda E. Onicomycosis y diabetes mellitus tipo 2. *Rev Mex Dermatol* 1999;43(1): 1-7.
- Francés C. Dermatological manifestations of lupus. *Rev Pract* 1998;48(6):615-9.
- Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, et al. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;39(2): 101-6.
- Shemer A, Bergman R, Linn S, Kantor Y, Friedman Birnbaum R. Diabetic dermopathy and internal complications in diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 1998;37(2): 113-5.
- Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, et al. The prevalence of coetaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care* 1998;21(4):506-9.

280 ■ Eritema nudoso

Ma. Guadalupe Castro Martínez
Ma. Guadalupe Fabián San Miguel

DEFINICIÓN

El eritema nudoso es un síndrome que cursa con nódulos dolorosos de carácter inflamatorio, mal definidos, de preferencia localizados en extremidades inferiores y con tendencia a curación espontánea sin dejar cicatriz. Con frecuencia se acompaña de poliartritis aguda o subaguda y adenopatía hiliar, las cuales desaparecen en dos a tres semanas. La inflamación aguda afecta los tabiques de tejido conjuntivo entre túbulos de grasa del tejido celular subcutáneo; hay infiltrado inflamatorio característico alrededor de las pequeñas venas de los tabiques, en el cual al inicio participan neutrófilos y después histiocitos y linfocitos.

PATOGENIA

Se conoce poco el mecanismo patogénico, que al parecer tiene base inmunitaria. En algunos pacientes se han demostrado complejos inmunitarios circulantes con depósito de IgM y complemento en las paredes de los vasos, lo que apoyaría un mecanismo de hipersensibilidad de tipo III. La hiperactividad macrofágica y la infiltración mononuclear en biopsias sugieren intervención de un mecanismo de inmunidad celular tipo IV. En un estudio comparativo de piel y vasos de pacientes sanos y pacientes con eritema nudoso, las lesiones demostraron en estos últimos niveles altos de citocinas Th 1, en tanto que en la piel y la sangre periférica de los pacientes control los niveles de citocinas Th1 y Th2 fueron muy bajos o casi indetectables.

La lesión anatomopatológica es de carácter inespecífico y consiste en paniculitis del tabique con edema perivenoso. Hay evidencia de vasculitis.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Este síndrome es más frecuente en mujeres (relación mujer:varón de 4:1) entre los 20 y los 40 años de edad; sin embargo, también se observa en niños.

ETIOLOGÍA

El eritema nudoso puede presentarse como enfermedad primaria o idiopática, o bien de manera secundaria (60% de los casos) vinculado a diferentes entidades patológicas (cuadro 280-1). En muchas ocasiones es indicador clínico de trastornos sistémicos como

Cuadro 280-1. Enfermedades o trastornos relacionados con eritema nudoso

Enfermedades idiopáticas	Sarcoidosis
<i>Infecciones</i>	<i>Medicamentos</i>
Estreptococo	Anticonceptivos orales
<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. leprae</i> , micobacterias atípicas	Antibióticos (sulfonamidas)
Micosis sistémicas (coccidioidomicosis, histoplasmosis)	Omeprazol
Virus (hepatitis)	Enfermedades endocrinas
Espiroquetas (sífilis)	Enfermedades tiroideas
<i>Chlamydia</i>	Embarazo
Rickettsias	Enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias
Enteropatógenos	Colitis ulcerativa
Parásitos (amibiasis, giardiasis)	Enfermedad de Crohn
	Lupus eritematoso generalizado
	Enfermedad de Behçet
	Neoplasias
	Linfomas
	Leucemias

tuberculosis, enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis y algunas neoplasias como leucemias o linfomas.

La principal causa en niños y adultos es la infección, con mayor frecuencia por estreptococo. El eritema nudoso secundario a lepra ocurre en más de 50% de los pacientes con lepra lepromatosa.

Puede relacionarse con otras dermatosis, como síndrome de Sweet, y ambos con neoplasias malignas, como leucemia mielogénica.

La principal causa en niños y adultos es la infección, con mayor frecuencia por estreptococo

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se caracteriza por aparición súbita de varios nódulos de 20 a 40 mm de diámetro en extremidades inferiores, dolorosos en forma espontánea o a la palpación, los cuales se acompañan de signos inflamatorios. Se presenta con ataque al estado general, a menudo fiebre, artritis y artralgias (60 a 70% de los casos); las articulaciones más afectadas son las de rodillas, muñecas, dedos de las manos, hombros, codos y caderas.

Los nódulos son más dolorosos y los signos inflamatorios más evidentes con el ejercicio, y mejoran con el reposo. Por lo general se localizan en la región pretibial en forma simétrica, y en ocasiones en antebrazos, tronco y cara. Evolucionan hacia la mejoría; alrededor de la tercera semana se tornan violáceos y desaparecen en uno a dos meses. No se ulceran, no dejan cicatriz y no se atrofian.

Pueden ocurrir adenopatías hiliares pulmonares unilaterales o bilaterales, sin que forzosamente se vinculen con tuberculosis o sarcoidosis.

Se caracteriza por aparición súbita de varios nódulos de 20 a 40 mm de diámetro en extremidades inferiores, dolorosos de manera espontánea o a la palpación, los cuales se acompañan de signos inflamatorios. Se presenta con ataque al estado general, a menudo fiebre, artritis y artralgias

DIAGNOSTICO

Debe orientarse a establecer la etiología. Se requiere interrogatorio minucioso (infecciones previas, antecedentes farmacológicos) y exploración física cuidadosa. La biometría hemática puede mostrar leucocitosis con incremento de la velocidad de sedimentación globular, aumento de las gammaglobulinas y determinación de antistreptolisinas; se debe realizar intradermoreacción con tuberculina, histoplasmina, coccidioidina, candidina y prueba de Kveim. En ocasiones se debe efectuar biopsia profunda de la lesión (hasta tejido celular subcutáneo), telerradiografía de tórax (sarcoidosis y tuberculosis), y en casos necesarios tomografía axial computada (adenomegalias, hepatosplenomegalias).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se debe hacer con otras paniculitis, sobre todo paniculitis migratoria subcutánea, que es crónica, de varios meses de duración y sus lesiones crecen en forma excéntrica anular;

también con la paniculitis del lupus, la paniculitis secundaria a enfermedad pancreática y padecimientos inflamatorios que afecten vasos sanguíneos, como poliarteritis nudosa, tromboflebitis migratoria y tromboflebitis superficial.

TRATAMIENTO

El reposo en cama es muy importante, ya que de no cumplirse puede aumentar la duración de las lesiones y hay mayor tendencia a las recidivas. El tratamiento específico debe enfocarse a la causa precipitante (p. ej., la tuberculosis).

Se pueden emplear diversos antiinflamatorios, incluso ácido acetilsalicílico e indometacina, para disminuir el dolor de los nódulos. Los esteroides no se recomiendan por sus efectos secundarios y de rebote ocasionados al suspenderse el medicamento, además del riesgo de inmunodeprimir más al paciente en caso de infección; la indicación para su empleo consiste en pacientes en quienes el eritema nudoso aparece como manifestación extraintestinal de enfermedad de Crohn, sobre todo en casos refractarios. Se ha utilizado yoduro de potasio en solución oral, tres a cuatro semanas, con buenos resultados. Hay algunos informes de tratamiento del eritema nudoso secundario a lepra con pentoxifilina, que inhibe el factor de necrosis tumoral alfa.

Los esferoides no se recomiendan por sus efectos secundarios y por el efecto de rebote que producen al suspenderse el medicamento, además del riesgo de inmunodeprimir más al paciente en caso de infección

PRONOSTICO

Por lo general es bueno. Las recidivas son poco frecuentes cuando se instauro tratamiento oportuno y adecuado en caso de etiologías secundarias.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Hassink RI, Pasquinelli CE, Jacomella V, Laux R, Bianchetti MG. Conditions currently associated with erythema nodosum in Swiss children. *Eur J Pediatr* 1997; 156(11):851-3.
- Llórente L, Richaud Patin Y, Alvarado C, Reyes E, Alcocer-Várela J, Orozco-Topete R. Elevated Th1 cytokine mRNA in skin biopsies and peripheral circulation in patients with erythema nodosum. *Eur Cytokine Netw* 1997;8(1):67-71.
- Marshall JK, Irvine EJ. Successful therapy of refractory erythema nodosum associated with Crohn's disease, using potassium iodide. *Can J Gastroenterol* 1997;11(6):501-2.
- Sampaio EP, Moraes MO, Nery JA, Santos AR, Matos HC, Sarno EN. Pentoxifyline decreases in vivo and in vitro tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) production in lepromatous leprosy patients with erythema nodosum leprosum (ENL). *Clin Exp Immunol* 1998; 111(2):300-8.
- Vazquez-Lopez F, Rippe ML, Soler T, Rodríguez A, Arribas JM, Pérez-Oliva N. Erythema nodosum and acute Q fever: report of a case with granulomatous hepatitis and immunological abnormalities. *Acta Derm Venereol* 1997;77(1):73-4.
- Waltz KM, Long D, Marks JG, Billingsley EM. Sweet's syndrome and erythema nodosum: the simultaneous occurrence of 2 reactive dermatoses. *Arch Dermatol* 1999; 135(1):G2-6.

281 ■ Acné

Ma. Guadalupe Fabián San Miguel
Francisco Higuera Ramírez

DEFINICIÓN

Del griego *akmé*, *erupción facial*, *puntos*; el acné vulgar es una enfermedad del folículo pilosebáceo de la piel; se considera un problema médico eminentemente curable que

puede autolimitarse si la intervención terapéutica es adecuada y oportuna, sobre todo para evitar la forma cicatrizal. La lesión es secundaria a acumulación de queratinocitos por adherencia intensa, la cual se establece en los conductos del folículo pilosebáceo por acumulación de sebo y detritos de queratina. El resultado es la formación de la lesión primaria de acné o comedón, que se inflama y se manifiesta como pápulas, pústulas y nódulos.

Anteriormente, el acné se clasificaba según el predominio de alguna lesión; en la actualidad se establecen diferentes entidades, como acné vulgar, neonatal, exfoliativo de las adolescentes, por fármacos (esteroides, halógenos, hidrazida del ácido nicotínico [HAIN]), ocupacional, tropical, estival, por cosméticos, por pomadas, por detergentes, y otras más.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Es un problema muy frecuente, sobre todo en la juventud. Puede preceder a la menarquía por más de un año. Predomina en la adolescencia, pero se estima que alrededor de 8% de los adultos de 25 a 34 años de edad, y 3% de los que se encuentran entre los 35 y los 44 años, tienen acné. Se ha observado menor frecuencia en grupos étnicos, como japoneses y asiáticos. Se considera como la causa principal de consulta dermatológica.

El acné tiene un impacto significativo en el bienestar psicosocial. En algunos estudios se le relaciona con perfil académico deficiente, menor participación en deportes y compromisos, así como mayores tasas de desempleo.

Las alteraciones androgénicas en la mujer se caracterizan por excesiva acción de andrógenos. La más frecuente es la endocrinopatía femenina, que afecta a 10 a 20% de las mujeres; los signos son acné persistente, hirsutismo y alopecia androgénica. Un subgrupo de estas alteraciones es el síndrome de ovarios poliquísticos, que cursa además con anovulación, trastornos menstruales y obesidad. A nivel metabólico puede haber resistencia a la insulina y mayor incidencia de diabetes mellitus tipo II, con alteración lipídica o sin ella.

El acné tiene un impacto significativo en el bienestar psicosocial. En algunos estudios se relaciona con perfil académico deficiente, menor participación en deportes y compromisos, así como mayores tasas de desempleo.

PATOGENIA

Durante muchos años se han mencionado cuatro factores importantes en la patogenia del acné, que consisten en:

1. Aumento en la producción de sebo
2. Queratinización folicular anormal
3. Proliferación de *Propionibacterium acnes*
4. Inflamación

Sin embargo, deben considerarse otros factores, como los inmunitarios y los hormonales.

La característica principal de *Propionibacterium acnes* es provocar reacción inflamatoria significativa, al parecer en dos etapas: abastecimiento de linfocitos y neutrófilos al folículo intacto, seguido de ruptura de la pared folicular, lo que da por resultado extrusión de sebo, bacterias y pelo dentro de la dermis. Aunque no se conoce bien el mecanismo por el que el folículo intacto atrae a neutrófilos y linfocitos, se cree que los ácidos grasos libres, producidos por hidrólisis de los triglicéridos de glándulas sebáceas a causa de *P. acnes*, provocan inflamación. Esta bacteria también produce sustancias de bajo peso molecular que puede difundir a través del epitelio del folículo intacto para atraer neutrófilos y leucocitos. Se cree que la ruptura del epitelio folicular es ocasionada por anticuerpos que interactúan con la bacteria, lo que ocasiona liberación de proteasas hidrolíticas que dañan al epitelio folicular y activan al complemento C5a (factor quimiotáctico que aumenta la liberación de enzimas hidrolíticas procedentes de neutrófilos). La culminación de estos procesos inflamatorios (y de otros aún desconocidos) son las lesiones destructivas del acné.

El acné ocurre en particular en los primeros años de vida y en la pubertad. El acné de neonatos y lactantes puede reflejar niveles altos de andrógenos de origen suprarrenal

Los factores importantes en la patogenia del acné consisten en aumento en la producción de sebo; queratinización folicular anormal; proliferación de *Propionibacterium acnes*; inflamación

La característica principal de *Propionibacterium acnes* es provocar reacción inflamatoria significativa, al parecer en dos etapas: abastecimiento de linfocitos y neutrófilos al folículo intacto, seguido de ruptura de la pared folicular, lo que ocasiona extrusión de sebo, bacterias y pelo dentro de la dermis

El acné en niños y niñas es sobre todo de tipo comedones y centroeal. Los mejores predictores de acné grave son aparición temprana de comedones y niveles altos de dehidroepiandrosterona

en niñas, y de suprarrenales y testículos en niños. En la pubertad temprana, el acné en niños y niñas es sobre todo de tipo comedones y centrofacial. Los mejores predictores de acné grave son la aparición temprana de comedones y los niveles de dehidroepiandrosterona.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El acné verdadero es una erupción folicular; inicia con un comedón cuya ruptura es seguida de inflamación, lo que provoca formación de pápulas, pústulas y quistes que pueden localizarse en la cara, y con menor frecuencia en tórax anterior y posterior, así como en los hombros. Las lesiones pueden ser no inflamatorias, como el comedón (puntos negros), o inflamatorias, como los "barros" (con cabeza blanca). Las lesiones nóduloquísticas expresan acné grave. Las lesiones acnéiformes se diferencian del acné porque evitan la etapa del comedón; como su inducción puede deberse a medicamentos, se consideran causa posible en pacientes con acné (cuadro 281-1).

Los esteroides son causa primaria de lesiones acnéiformes inducidas por fármacos. El uso de esteroides anabólicos debe considerarse en fisicoculturistas y en atletas que presenten lesiones parecidas al acné.

DIAGNOSTICO

El acné no tiene edad precisa de aparición, aunque se relaciona con la pubertad. Algunas mujeres experimentan sus primeras lesiones de acné un año después de la menarquía, al momento de la adrenarquía; otras pueden tener un primer episodio hacia el final del segundo o tercer decenio de vida, por lo que el inicio de la menstruación no siempre coincide con la aparición de acné.

No hay auxiliares de diagnóstico y los estudios hormonales carecen de valor, excepto cuando hay menstruación irregular, hirsutismo o acné grave; en estos casos deben evaluarse las concentraciones de testosterona y dehidroepiandrosterona, ya que podrían vincularse con ovarios poliquísticos. Se ha relacionado acné grave en varones con el genotipo XYY (estatura alta, retardo en el desarrollo motor y lenguaje grave). Además, hay elevada tendencia familiar, por lo que una historia detallada ayuda a evaluar a pacientes con acné.

No hay auxiliares de diagnóstico y los estudios hormonales carecen de valor, excepto cuando hay menstruación irregular, hirsutismo o acné grave; en estos casos deben evaluarse las concentraciones de testosterona y dehidroepiandrosterona, ya que podrían vincularse con ovarios poliquísticos

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe efectuarse con rosácea, trastorno de causa desconocida de aspecto muy similar al acné, que se exacerba con bebidas calientes y cafeína. También con seudofoliculitis, que ocurre por reacción a cuerpos extraños al pelo después que el sujeto se rasura, ya que el pelo crece hacia adentro de la piel y causa inflamación. En la dermatitis peribucal, de etiología desconocida, aparecen pápulas y pústulas en la base cicatrizal. La sicosis del mentón (o de la barba) se debe a inflamación de folículos pilosos por *Staphylococcus aureus* y dermatófitos en varones que comienzan a rasurarse.

Cuadro 281-1. Fármacos relacionados con erupciones acnéiformes

1. Aciclovir	11. Diltiazem	21. Ramipril
2. Ácido valproico	12. Eritromicina	22. Rifampicina
3. Alprezolam	13. Fenitoína	23. Sertralina
4. Bupropión	14. Fenotiazinas	24. Verapamil
5. Buspirona	15. Haloperidol	25. Vinblastina
6. Ciclosporina	16. Isoniácida	26. Vitamina B ₁₂
7. Ciprofloxacina	17. Litio	27. Vitamina B ₆
8. Corticosteroides	18. Metotrexato	28. Zidovudina
9. Diazepam	19. Oro	
10. Propranolol	20. Quinidina	

TRATAMIENTO

El acné es una enfermedad curable y la cicatriz puede prevenirse. Conviene utilizar la combinación de agentes tópicos y sistémicos. Antes de iniciar el tratamiento se debe valorar la gravedad del acné; para ello es necesario clasificarlo en leve, moderado y grave.

El acné leve consiste en comedones abiertos y cerrados con algunas pápulas y pústulas, y puede manejarse de forma tópica. Entre los medicamentos más utilizados está el peróxido de benzoílo, agente oxidante con potente actividad antibacteriana y acción queratolítica que ayuda a disolver los tapones foliculares. Este fármaco puede usarse con un antibiótico como eritromicina tópica o los nuevos macrólidos, o clindamicina o tetraciclina, para disminuir la concentración de bacterias dentro del folículo. Uno de los principales tratamientos tiene como base tretinoína, cuya eficacia es de 60 a 80%; se puede utilizar ácido azelaico en pacientes sensibles a la tretinoína.

El acné moderado incluye numerosas pápulas y pústulas con alguna cicatrización leve. Se trata con medicamentos tópicos y antibióticos orales; de estos últimos, el de elección es tetraciclina, aunque pueden usarse minociclina y doxiciclina como alternativas. Cuando fracasan estos antibióticos debe emplearse trimetoprim con sulfametoxazol.

El acné grave presenta todas las lesiones descritas, además de abscesos nodulares y cicatrización extensa. El tratamiento consiste en administración oral de tetrinoína, medicamento que mejora en forma directa la queratinización folicular anormal e inhibe la función de las glándulas sebáceas; la capacidad bacteriana de proliferación y generación de mediadores proinflamatorios disminuye en ausencia de actividad adecuada de las glándulas sebáceas en un microambiente apropiado. Es importante señalar que este fármaco y los derivados del ácido retinoico pueden provocar reacciones adversas como neumonitis, hepatotoxicidad, trastorno similar al lupus e hipersensibilidad. El internista debe vigilar que la paciente siga un procedimiento anticonceptivo efectivo por los riesgos teratogénicos de los medicamentos.

El uso crónico de antibióticos puede favorecer la resistencia bacteriana. En casos muy graves se contempla el uso de medicamentos antiandrogénicos, sobre todo en el acné resistente en mujeres adultas o el acné en mujeres con resistencia o recaída rápida al tratamiento con ácido retinoico (Reacutane), a menudo relacionado con hiperandrogenismo. Por último, la terapéutica a considerar en el acné prepuberal grave es el bloqueo suprarrenal enzimático.

Hay tres modalidades hormonales: estrógenos que suprimen la producción de andrógenos ováricos; glucocorticoides que suprimen la producción de andrógenos suprarrenales, y antiandrogénos que actúan en particular a nivel periférico. Entre otros medicamentos se emplean espironolactona, que bloquea los andrógenos en los sitios de los receptores, y antiandrogénos, como acetato de ciproterona, flutamida, cimetidina y ketoconazol.

Hay nuevas herramientas para disminuir las cicatrices debidas al acné, que consisten en el empleo de otros tratamientos estéticos, como dermabrasión y cirugía con láser. Esta última es la mejor opción por su menor frecuencia de complicaciones.

El acné leve consiste en comedones abiertos y cerrados con algunas pápulas y pústulas, y puede manejarse en forma tópica. Entre los medicamentos más utilizados está el peróxido de benzoílo, agente oxidante con potente actividad antibacteriana y acción queratolítica que ayuda a disolver los tapones foliculares.

El acné moderado incluye gran número de pápulas y pústulas con alguna cicatrización leve. Se trata con medicamentos tópicos y antibióticos orales; de estos últimos, el de elección es tetraciclina, y pueden usarse minociclina y doxiciclina como alternativas.

El acné grave presenta todas las lesiones descritas, además de abscesos nodulares y cicatrización extensa. El tratamiento consiste en administración bucal de tetrinoína, medicamento que mejora en forma directa la queratinización folicular anormal e inhibe la función de las glándulas sebáceas.

El internista debe vigilar que la paciente siga un procedimiento anticonceptivo efectivo por los riesgos teratogénicos de los medicamentos.

El empleo de otros tratamientos estéticos, como dermabrasión y cirugía con láser, son las nuevas herramientas que pueden utilizarse para disminuir las cicatrices debidas al acné. La cirugía con láser es la mejor opción, por su menor frecuencia de complicaciones.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Beylot C, Doutre MS, Beylot Barry M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in female acne treatment. *Dermatology* 1998;196:148-52.
- Cooper AJ. Systematic review of *Propionibacterium acnes* resistance to systemic antibiotics. *Med J Aust* 1998;169(5):259-61.
- Giannotti B, Carli P. Hormonal contraception and the skin. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3(1):17-9.
- Lubbe J, Harms M. Therapy of acne vulgaris. *Ther Umsch* 1998;55(8):478-83.
- Lucky AW. A review of infantile and pediatric acne. *Dermatology* 1988;196(1):95-7.
- Onkosky DM, Poellhi PE. Acne vulgaris in childhood; pathogenesis and management. *Dermatol Clin* 1986;4:127-136.
- Redmond GP. Androgens and women's health. *Int J Fertil Women Med* 1998;43(2):91-7.
- Toyoda M, Morohaslii M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology*. 1998; 196(1):130-4.

282 ■ Anafilaxis

Graciela E. Alexanderson Rosas
María Santa Alvarez
María S. Quiñones Chávez
Antonio González Chávez

DEFINICIÓN

La anafilaxis es una reacción alérgica aguda, generalizada, mediada por IgE con la subsecuente liberación de mediadores químicos, incluidos histamina, prostaglandinas y leucotrienos. La reacción puede desencadenarse con pequeñas cantidades de alérgenos, y se manifiesta por anafilaxis sistémica con participación de varios órganos y sistemas, entre los que se encuentran el cardiovascular, el respiratorio, el digestivo y la piel.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los medicamentos y los productos de látex son las causas principales de anafilaxis, ya que provocan liberación de histamina, prostaglandinas y leucotrienos. La urticaria es la manifestación más común

No hay predisposición geográfica, profesional, racial o de género para la anafilaxis. Este trastorno no es común y es difícil determinar su prevalencia. La atopia no predispone a anafilaxis. En la población general se informa de 0.4 casos por millón de habitantes al año, y esta relación es de 0.6/1 000 pacientes hospitalizados, lo que demuestra que la causa principal son los medicamentos y los productos biológicos (sonda de Foley, guantes de látex, jeringas). Los medios de contraste intravenosos causan 5 a 7% de los casos. Se ha observado que hasta 30% de los trabajadores de diversas industrias que utilizan guantes y material de látex presentan anafilaxis; de ellos, 78% tiene sobre todo manifestaciones de urticaria.

PATOGENIA

Los materiales que pueden causar reacciones anafilácticas incluyen proteínas heterólogas relacionadas con ocupación (productos de caucho o látex), así como venenos (abeja, hormiga roja, avispas), o en forma de hormonas (insulina, vasopresina, parathormona), enzimas (tripsina, quimotripsina), extractos de polen (pasto, árboles), extractos sin polen (casha de gato, polvo, ácaros), alimentos (mariscos, huevo, nueces, granos, frijol), antisueros (gammaglobulina), proteínas, polisacáridos como dextranos, antibióticos (penicilina, nitrofurantoina, cefalosporina, anfotericina B), anestésicos locales (lidocaína, procaína) y vitaminas (tiamina, ácido fólico), que se consideran como haptenos para formar proteínas en el huésped (cuadro 282-1).

Cuando la IgE fija en los basófilos y en las células cebadas se combina con el antígeno, causa desgranulación y se liberan productos secretados por estas células, entre los que se encuentran histamina, prostaglandinas D2, leucotrienos C4 y D4, y factor activador de plaquetas. La histamina es el principal producto de dicha secreción.

Cuadro 282-1. Materiales capaces de causar reacciones anafilácticas

Hormonas	Enzimas
Extractos de polen	Extractos no de pólenes
Alimentos	Antisueros
Venenos	Polisacáridos como dextranos
Antibióticos	Anestésicos locales
Vitaminas	

el cual causa vasodilatación venular y arterial con aumento de permeabilidad vascular, lo que produce hipotensión; tiene efecto inotrópico y cronotrópico directo en el músculo cardíaco. La prostaglandina D2 es un potente vasodilatador periférico. Los leucotrienos C4 y D4 causan profunda vasoconstricción periférica y coronaria, participan en la producción de broncospasmo y generan vasodilatación venular e incremento de la permeabilidad vascular. El factor activador de plaquetas es 1 000 veces más potente que la histamina para ocasionar dilatación venular e incremento de la permeabilidad vascular; origina profunda hipotensión arterial, hipertensión pulmonar, aumento de la resistencia pulmonar y arritmias cardíacas; también es un factor quimiotáctico eosinofílico. Las cininas causan hipotensión y constricción coronaria. La formación plasmática de cinina se relaciona con activación del factor de contacto Hageman, lo cual activa de manera anormal la coagulación y posibilita el desarrollo de coagulación intravascular diseminada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque son muy diversas, la más común es la urticaria; se presenta de manera generalizada y muy pruriginosa, con lesiones bien circunscritas, eritematosas, con bordes ser-piginosos y centro claro; puede acompañarse de angioedema, que se observa en ojos, labios, lengua, faringe o extremidades. Es posible que se produzca dificultad respiratoria por obstrucción de la vías aéreas superiores, las inferiores o ambas, así como edema laríngeo que se reconoce por ronquera o estridor. El broncospasmo se reconoce en la auscultación por sibilancias; evoluciona con facilidad hacia obstrucción bronquial y muerte por deterioro del intercambio gaseoso con hipoxia, la cual incrementa los efectos vasculares. A nivel cardiovascular hay hipotensión que evoluciona hacia estado de choque, arritmias cardíacas, crisis de angina e incluso infarto agudo del miocardio. A nivel digestivo hay contracción del músculo liso intestinal y edema de la mucosa que ocasiona dolor abdominal, cólico, náuseas y diarrea.

El diagnóstico depende de los antecedentes, el cuadro clínico y el aumento de IgE; debe ser temprano y urgente, igual que el tratamiento, ya que hay peligro de muerte.

A nivel digestivo hay contracción del músculo liso intestinal y edema de la mucosa que ocasiona dolor abdominal, cólico, náuseas y diarrea

DIAGNOSTICO

El diagnóstico puede establecerse por los antecedentes y el cuadro clínico característico. La confirmación requiere por lo general demostración de IgE.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con reacciones anafilactoides, que tienen idéntica presentación clínica y patológica pero sin participación de IgE. También con reacciones inducidas por ejercicio o compuestos iónicos, reacciones colinérgicas anafilactoides e idiopáticas; en estos casos es importante el antecedente de exposición.

La identificación de episodios anafilactoides recurrentes y el reconocimiento del alérgeno implicado pueden prevenir la aparición del cuadro clínico.

La identificación de episodios anafilácticos recurrentes y el reconocimiento del alérgeno implicado pueden prevenir la aparición del cuadro clínico

COMPLICACIONES

Destacan la muerte por edema laríngeo, insuficiencia respiratoria, choque o arritmias cardíacas. La hipoxia prolongada puede causar daño cerebral permanente. Es posible que la urticaria o el angioedema recurran durante meses. Se han presentado insuficiencia renal aguda e infarto agudo del miocardio. Por lo general se asume que cada exposición ocasiona reacción más grave. El pronóstico siempre debe reservarse, ya que la memoria a IgE puede durar toda la vida.

TRATAMIENTO

Igual que el diagnóstico, debe ser urgente y temprano, ya que desde el inicio hay peligro de muerte. En las reacciones más graves por lo general se usa adrenalina en dilución 1:1 000 en dosis de 0.2 a 0.5 ml, administradas por vía subcutánea con inter-

El diagnóstico y el tratamiento de la anafilaxis deben ser urgentes y tempranos, ya que desde el inicio hay peligro de muerte

valos de tres minutos. En casos de hipotensión refractaria se emplean expansores de volumen y agentes vasopresores como dopamina. Debe suministrarse oxígeno por catéter nasal en tanto se requiera traqueostomía e intubación endotraqueal. Otros fármacos utilizados son difenhidramina en dosis de 50 a 80 ml por vía intravenosa para tratar urticaria y angioedema, y aminofilina en dosis de 0.25 a 0.50 g por vía intravenosa en caso de broncospasmo.

La cetirizina (10 mg/día) y la ebastina (10 mg/día) son antihistamínicos que suprimen la reactividad cutánea de la histamina hasta en 87.5 y 70.8%, respectivamente, en el tratamiento de la urticaria. Los corticosteroides intravenosos son eficaces en la fase aguda, aunque debe considerarse su administración en casos de broncospasmo e hipotensión persistentes.

El enfermo con anafilaxis puede recuperarse por completo y reintegrarse a una vida productiva.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Dannaker CJ, Maibach HI. Contact urticaria and anaphylaxis. *Cutis* 1993;52(5):312-5.
 Frossard N, Mleac M. Consistency of the efficacy of cetirizine and ebastine on skin reactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80(1):61-5.
 Golden DB, Marsh DG. Natural history of hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(6):760-6.

283 ■ Dermatitis atópica

*Graciela E. Alexanderson Rosas
 Alex Aguirre Hernández
 Antonio González Chávez*

DEFINICIÓN

La atopia y los trastornos atópicos resultan de conjugación multifactorial de elementos genéticos y del ambiente

La dermatitis atópica es un trastorno cutáneo crónico específico de un subgrupo de pacientes con historia personal o familiar de asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y alergia a alimentos. Este conjunto de trastornos alérgicos se relaciona con activación de un grupo específico de citocinas, que incluyen IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos con sobreproducción de IgE contra alérgenos comunes por regulación anormal de linfocitos T.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La dermatitis alópica puede ocurrir a cualquier edad pero se manifiesta por lo general antes de los cinco años; se ha observado mayor prevalencia después de la Segunda Guerra Mundial

En los tres decenios últimos se ha observado mayor prevalencia de atopia, y se informa que en la actualidad la dermatitis atópica afecta a 10% de la población infantil en el mundo occidental. Cerca de 50% de los pacientes desarrollan este trastorno al año de edad, y 30% entre el año y los cinco años. No hay determinantes raciales ni geográficos. Cerca de 80% de los enfermos desarrollan finalmente rinitis alérgica o asma, lo cual sugiere que la compartimentalización de la respuesta inmunitaria de la piel contra la mucosa respiratoria determina la expresión clínica de la enfermedad alérgica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones dérmicas se clasifican como agudas y crónicas; las primeras se caracterizan por prurito intenso, pápulas eritematosas y vesículas sobre una base eritematosa;

las segundas muestran engrasamiento de la piel, liquenificación, pápulas escoriadas y pápulas fibróticas. En pacientes de larga evolución se presentan los dos tipos de lesiones. Durante la infancia, las lesiones por lo general son agudas y afectan cara, cuero cabelludo y extremidades.

En casos de larga evolución, los enfermos desarrollan la forma crónica, con engrasamiento, resequedad y descamación de la piel en las regiones flexoras antecubital y poplíteas de las extremidades, sin afección en todas las regiones flexoras del cuerpo. Se presentan ictiosis, queratosis, *pilaris*, hiperlinealidad de las palmas de las manos y queilitis; dermatitis inespecífica de pies y manos, y de pliegues palpebrales; susceptibilidad a infecciones cutáneas (sobre todo por *S. aureus*), infecciones virales (en particular por herpes simple) y dermatófitos. Las complicaciones oftalmológicas incluyen queratoconjuntivitis atópica, queratoconos y cataratas atópicas.

PATOGENIA

La dermatitis atópica se caracteriza por anormalidad inmunorreguladora subyacente derivada de una respuesta mediada por citocinas liberadas por Th2, con aumento de los niveles de IgE y eosinofilia, lo cual se traduce en enfermedad inflamatoria de la piel cuyo origen principal es el trastorno mismo.

Las células T muestran mayor producción de IL-3, IL-5 e IL-13 con escasa presencia de interferón; la IL-4 y la IL-3 actúan como factores estimulantes de un isotipo específico de IgE e inducen la expresión de moléculas de adherencia vascular implicadas en la migración de células mononucleares y eosinófilos a los sitios de inflamación. La IL-4 inhibe el interferón y ejerce contrarregulación negativa sobre Th-1. La infiltración de la piel por células monoculares refleja la acción de mecanismos de desgranulación de mastocitos dependiente de IgE, así como respuesta celular mediada por citocinas Th-2. Otros hallazgos inmunológicos son disminución de CDS en número y funcionalidad, expresión de CD23 aumentada sobre mononucleares, activación crónica de macrófagos con incremento de la secreción de GM-CSF, PGE2 e IL-10, además de síntesis aumentada de IgE.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa en las características del cuadro clínico y los antecedentes de atopia personal o familiar. En 80 a 85% de los casos hay niveles séricos altos de IgE y positividad inmediata a pruebas de intradermorreacción. No se requiere biopsia y la cuenta de linfocitos T circulantes carece de utilidad.

Según estudios genéticos, se han propuesto dos genes como determinantes de atopia, identificados en la región H13: el CD20, una molécula implicada en la diferenciación de linfocitos B, y el FcεRI-B, la subunidad B del receptor de IgE de alta afinidad.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se hace con otros procesos eccematosos, como neurodermatitis localizada (liquen plano), dermatitis por contacto, dermatitis seborreica y reacciones a fármacos. En la infancia se debe diferenciar de psoriasis, escabiasis, síndrome de hiperinmunoglobulinemia E, síndrome de Wiskott-Aldrich y otras inmunodeficiencias, así como trastornos metabólicos (p. ej., fenilcetonuria). En adultos debe descartarse linfoma cutáneo de células T.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en reducir la inflamación de la piel y eliminar factores exacerbantes, como irritantes, calor excesivo y humedad; se deben identificar los alérgenos inhalados y en los alimentos, y eliminarlos. La hidratación adecuada de la piel desempeña una función importante, y puede efectuarse con agentes inertes e hidrofóbicos no

La expresión clínica de la dermatitis atópica depende de una compleja relación entre medio ambiente y huésped; los datos cardinales son prurito intenso y reactividad cutánea

La edad del paciente y la cronicidad influyen en la distribución y los patrones de reacción

En la patogenia de la dermatitis atópica participan un grupo de citocinas y productos genéticos en los cuales la predisposición de la respuesta alérgica es similar a otros trastornos atópicos

El blanco de la respuesta alérgica inmunitaria puede relacionarse con el órgano en que ocurre primero la sensibilización, y con la capacidad de las células efectoras (como linfocitos T) para determinar la preferencia entre la piel y la mucosa respiratoria

Los criterios exactos para el diagnóstico de atopia varían entre los distintos investigadores; sin embargo, no todos se hallan en cada sujeto que padece el trastorno

El tratamiento inicial se orienta a reducir la inflamación de la piel y eliminar los factores exacerbantes. Las alternativas terapéuticas incluyen corticosteroides tópicos, luz ultravioleta, moduladores de citocinas, antagonistas de citocinas, ciclosporina, administración tópica de FK506 e inmunoglobulinas intravenosas

irritantes, como aceite mineral. Los esteroides tópicos son esenciales para reducir la inflamación de la piel y para los cuadros agudos; se puede administrar un esteroide tópico potente durante siete días y su posterior reemplazo con uno de mediana potencia (se recomiendan los esteroides fluorinados, como mometasona). El uso de esteroides sistémicos se limita a casos en que el sedante y antipruriginoso han fracasado; sin embargo, no se recomienda su administración tópica por la alta frecuencia de sensibilización. Es importante determinar la presencia de procesos infecciosos para tratarlos con los antibióticos correspondientes.

En sujetos resistentes al tratamiento convencional pueden considerarse otras medidas, como fototerapia con psoralenos orales seguida por PUVA o radiación con UV-B; sin embargo, tanto el costo como el riesgo por mayor incidencia de cáncer de piel limitan su uso a casos graves. La terapéutica con inmunomoduladores o inmunosupresores se encuentra en fase de investigación. La utilización de interferón recombinante como contrarregulador de los Th2 reduce la gravedad clínica y disminuye la cuenta de eosinófilos circulantes. La ciclosporina puede ser un contrarregulador de la producción de citocinas y también ha mostrado buenos resultados, pero no es el fármaco de elección en el tratamiento crónico por sus efectos a largo plazo; se ha informado el uso de un análogo, el FK506, que administrado en forma tópica ofrece resultados prometedores tanto en dermatitis atópica como en otras enfermedades inflamatorias de la piel. Se han utilizado los nuevos inhibidores de la fosfodiesterasa para atacar la actividad incrementada de PDE. La administración de inmunoglobulinas intravenosas es otra modalidad terapéutica en estudio.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Coleman R, Trebbath RC. Atopic dermatitis and chromosome 2. *Br J Dermatol* 1995; 132:648.
 Coleman R, Trebbath RC. Genetic studies of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997; 136(1): 1-5.
 Landow K. Atopic Dermatitis. Current concepts support old therapies and spur new ones. *Postgrad Med* 1997;101(3):101-12.
 Leung DY, Diaz LA, DeLeo V. Allergic and immunologic skin disorders. *JAMA* 1997;278(22): 1914-23.
 Leung DY. Atopic dermatitis, immunology and treatment with immune modulators. *Clin Exp Immunol* 1997;107(1):25-30.
 Leung DY. Atopic dermatitis; the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:302-18.
 Norblato G, Bevilacqua M. Glucocorticoids and Th1, Th2 type cytokines in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, asthma, atopic dermatitis and AIDS. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15(3):315-23.

284 ■ Urticaria y angioedema

*Graciela E. Alexanderson Rosas
 Mario Meza Al varado
 Antonio González Chávez*

DEFINICIÓN

La urticaria se caracteriza por un área de edema evanescente, eritematosa y circunscrita que afecta la porción superficial de la dermis, y por angioedema cuando el proceso edematoso se extiende a la dermis profunda o al tejido subcutáneo y la capa submucosa.

Según sus características etiopatogénicas puede clasificarse en mediada por IgE, complemento o agentes que alteran el metabolismo del ácido araquidónico. Por el tiempo de evolución se divide en aguda cuando se presenta en lapso de unas horas a seis semanas, o crónica cuando persiste durante más de seis semanas.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La urticaria es una enfermedad común. Su incidencia en la población general es alrededor de 15%; ocurre con mayor frecuencia en mujeres e inicia a cualquier edad, pero su incidencia pico es entre el segundo y el cuarto decenios de vida. Alrededor de 49% de los pacientes cursa con urticaria y angioedema coexistente, 40% sólo con urticaria y sólo 11 % con angioedema. Alrededor de 20% de la población general ha presentado un ataque agudo ocasional.

La urticaria es una enfermedad común que predomina en el sexo femenino, con pico de incidencia entre el segundo y el cuarto decenios de vida

ETIOPATOGENIA

La urticaria y el angioedema resultan de hipersensibilidad dependiente de IgE, inmunoglobulina que se libera después de la desgranulación del mastocito; de activación del sistema del complemento o la vía metabólica del ácido araquidónico, o de liberación idiopática (cuadro 284-1).

Además, en la sangre aumentan la histamina, varios eicosanoides y factores quimiotácticos para neutrófilos y eosinófilos. Este proceso favorece la vasodilatación y aumenta la permeabilidad vascular, lo que condiciona la formación de edema. Otros mediadores consisten en prostaglandinas (sobre todo D2), leucotrienos y factor activador de las plaquetas. Por lo general antecede al cuadro la exposición a antígenos, como alimentos, fármacos y otros elementos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La urticaria se presenta como placas evanescentes, pruriginosas, edematosas, rosadas y eritematosas, rodeadas por un halo blanquecino en el borde de cada lesión. Su diámetro varía desde milímetros hasta lesiones coalescentes de varios centímetros. El tiempo de duración también es variable: de una a 48 horas, con promedio de 24 horas, y puede recurrir durante periodos indefinidos. Puede aparecer en cualquier parte de la piel.

El angioedema aparece como áreas difusas de edema, sin prurito; afecta la cara (sobre todo los párpados y los labios) y las extremidades (en especial los antebrazos); con frecuencia es doloroso y puede persistir durante varios días. A las manifestaciones en la piel pueden sumarse lesiones en mucosas, tracto gastrointestinal y respiratorio (edema laríngeo), y sistema cardiovascular.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico por lo general es clínico, y es muy importante conocer antecedentes médicos y ambientales. La inspección cuidadosa de la piel en la exploración física puede revelar el trastorno. El comienzo rápido y la naturaleza autolimitada de las lesiones urticantes y angioedematosas son característicos y patognomónicos. Otra peculiari-

El diagnóstico es clínico, y son muy importantes los antecedentes médicos y ambientales

Cuadro 284-1. Clasificación etiopatogénica de urticaria y angioedema

Dependiente de IgE	Enfermedad del suero
Diátesis atópica	Reacción a productos de la sangre
Sensibilidad específica de antígeno	Mediada por agentes liberadores directos de mastocitos
Física	Analgésicos opiáceos
Por contacto	Polimixina B
Mediada por complemento	Curare o tubocurarina
Hereditaria	Medios de contraste
Relacionada con enfermedades neoplásicas o autoinmunitarias	Agentes que alteran el metabolismo del ácido araquidónico
Venulitis necrosante	Antiinflamatorios no esteroideos

dad diagnóstica consiste en la aparición de brotes en diferentes estados evolutivos así como en la distribución asimétrica.

Hay pruebas que demuestran la reacción ante un alérgeno ambiental, como aplicación de calor, frío, luz ultravioleta, vibración, presión, pólenes, alimentos, etc., que de acuerdo con la sensibilidad condicionan la aparición de urticaria o angioedema. La IgE puede estar elevada o puede no estarlo, y la aparición de eosinofilia es variable. No hay incremento de la velocidad de sedimentación globular y el nivel del complemento es normal.

Mediante inspección cuidadosa puede descartarse piquete de insecto, ya que éste se observa en el centro de la lesión. El angioedema debe diferenciarse del edema ordinario y del mixedema por su localización y su aparición evanescente. El angioedema hereditario es raro; su aparición es periódica, puede cursar con dolor y edema laríngeo, y en forma característica no produce urticaria. La urticaria pigmentaria es una infiltración en la piel de tumores de células cebadas que aparece como manchas por exposición al sol; ante cualquier estímulo se produce prurito intenso.

El diagnóstico puede establecerse al aparecer ronchas y eritema después de administrar un alérgeno en un paciente con urticaria, angioedema o ambos, o cuando el alérgeno se prepara con suero del mismo paciente (reacción de Prausnitz-Kustner), lo que indica reacción mediada por células cebadas y dependientes de IgE.

La identificación de los factores etiológicos y su eliminación constituyen el programa preventivo más satisfactorio.

La urticaria es una enfermedad de presentación y evolución benigna; sin embargo, en algunos casos la dosis excesiva del antígeno desencadenante puede condicionar anafilaxis que pone en peligro la vida del sujeto. El angioedema puede obstruir las vías respiratorias si se localiza en laringe o estructuras adyacentes.

TRATAMIENTO

Para establecer el tratamiento idóneo es necesario identificar las causas. El angioedema y la urticaria no requieren por lo común tratamiento médico, ya que son de curso limitado. Además es importante identificar y eliminar los factores desencadenantes o agravantes.

Cuando se decide utilizar fármacos, los de elección son los antihistamínicos, sobre todo bloqueadores H1, como clorfeniramina (4 mg c/8 h), azatadina (1 mg c/12 h) o hidroxicina (10 mg c/8 o 12 h). Las dosis pueden incrementarse de manera gradual, de acuerdo con la tolerancia del sujeto y el efecto deseado. Por lo general se inicia con dosis bajas, sin importar el fármaco utilizado; la combinación con antihistamínicos H2 tiene resultados satisfactorios, pero no superiores a la monoterapia. Los esteroides son ineficaces.

El tratamiento de estos pacientes sólo tendrá un resultado óptimo si se acepta que el fármaco es un auxiliar terapéutico y no debe limitar los esfuerzos para establecer la causa subyacente, lo que condiciona menor costo de atención y proporciona mejor calidad de vida.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Beltrani VS. Urticaria and angioedema. *Dermatol Clin* 1996; 14(1): 171 -98.
- Charlesworth EN. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76(6):484-95.
- Fox RW. Update on urticaria and angioedema. *Allergic Proc* 1995; 16(6):289-92.
- LeungD, DiazLA, DLeoV, SoterNA. Allergic and immunologic skin disorders. *JAMA* 1997;278(22):1914-23.
- Price KS, Thomson DM. Localized unilateral periorbital edema induced by aspirin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79(5):420-2
- Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Ortega N, Carrillo T. Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical and cross reactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78(3):283-6.
- Shelley WB, Shelley ED. Acyclovir therapy for angioedema and chronic urticaria. *Cutis* 1997;59(4):185-8.
- Sveum RS. Urticaria. The diagnostic challenge of hives. *Postgrad Med* 1996;100(2):77-84.

Las complicaciones son raras y por lo general no dejan secuelas. El pronóstico tanto para la función como para la vida es bueno

El angioedema y la urticaria por lo común no requieren tratamiento médico, ya que son de curso limitado

Cuando se decide utilizar fármacos, los de elección son antihistamínicos, sobre todo bloqueadores H1; la combinación con antihistamínicos H2 tiene resultados satisfactorios, pero no superiores a la monoterapia. Los esteroides son ineficaces

285 ■ Eritema multiforme

Roberto Cortés Franco
Carlos Bazán Pérez

DEFINICIÓN

El eritema multiforme es un padecimiento reactivo de la piel. Como su nombre lo indica, puede presentarse con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, que van desde cuadros leves o relativamente limitados en gravedad y extensión (eritema multiforme menor) hasta cuadros graves que ponen en peligro la vida (eritema multiforme mayor), como el síndrome de Stevens-Johnson y el de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). También es muy diverso en cuanto a afección sistémica y etiología; los episodios siempre son autolimitados, aunque a menudo recurrentes. Puede presentarse a cualquier edad, pero predomina en adultos jóvenes del sexo masculino.

El eritema multiforme puede presentarse con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, que van desde cuadros leves o relativamente limitados en gravedad y extensión (eritema multiforme menor) hasta cuadros graves que ponen en peligro la vida (eritema multiforme mayor), como el síndrome de Stevens-Johnson y el de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

FISIOPATOLOGIA

Se cree que el origen del trastorno es inmunitario, quizá por complejos inmunitarios circulantes. Mediante inmunofluorescencia directa suelen observarse depósitos de inmunoglobulinas y complemento en las paredes de los vasos dérmicos. Sin embargo, la manifestación histológica de alteraciones ocasionadas por depósitos de complejos inmunitarios circulantes (enfermedad del suero) es la vasculitis leucocitoclástica; en ésta, el infiltrado inflamatorio en la pared de los vasos sanguíneos es por neutro filos, en tanto que en el eritema multiforme no hay leucocitoclasia y el infiltrado inflamatorio es sobre todo linfocitario. Como el daño es sobre todo epidérmico y no dérmico, es posible que el mecanismo inmunitario implicado sea de hipersensibilidad retardada.

ETIOLOGÍA

Las causas, que quizá podrían denominarse antígenos, son muy variadas. Entre las más frecuentes se hallan agentes infecciosos y medicamentos. Mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa se ha demostrado la presencia de material genético, tanto del virus del herpes simple como de *Mycoplasma pneumoniae*, en lesiones cutáneas de eritema multiforme menor; sus recurrencias son infección por virus del herpes simple. En caso de eritema multiforme mayor, la causa más común es medicamentosa; los fármacos implicados con mayor frecuencia son sulfonamidas, ampicilina, amoxicilina, antiinflamatorios no esteroideos, carbamazepina, difenilhidantoína, barbitúricos, penicilina, oro y alopurinol (la lista completa de medicamentos es muy larga). Con menor frecuencia, la aparición de eritema multiforme se relaciona con algunas vacunas, infecciones por estreptococo, tuberculosis, micosis, mononucleosis y otras virosis, embarazo, carcinomas, leucemia, lupus eritematoso y otras collagenopatías, y un número importante de casos idiopáticos.

Entre las causas más frecuentes de eritema multiforme se hallan agentes infecciosos y medicamentos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones características del eritema multiforme menor son las formas en diana o de tiro al blanco; se les define como lesiones individuales de menos de 3 cm de diámetro, elevadas, de forma circular regular, con borde bien definido y constituidas por dos anillos concéntricos que rodean una vesícula central. Pueden ser pruriginosas o ardorosas, y ser precedidas de síntomas prodrómicos (malestar general, fiebre, artralgias), o bien del cuadro original (herpes, neumonía) o del que motivó el uso de medicamentos. Su presencia apoya el diagnóstico de manera importante; sin embargo, numerosos ca-

Las lesiones características del eritema multiforme menor son las formas en diana o de tiro al blanco. Son lesiones individuales de menos de 3 cm de diámetro, elevadas, de forma circular regular, con borde bien definido y constituidas por dos anillos concéntricos que rodean una vesícula central

En el cuadro clínico de eritema multiforme mayor pueden no observarse lesiones en diana, pero siempre hay lesiones maculares y con ampollas en piel y mucosas. En el síndrome de Stevens-Johnson hay desprendimiento de la piel hasta en 10% de los casos, y en el de Lyell cuando menos en 30%.

Las lesiones cutáneas atípicas pueden confundirse con exantemas virales, otras reacciones cutáneas medicamentosas, manifestaciones secundarias a sífilis, vasculitis y muchas otras dermatosis. Por último, la necrólisis epidérmica tóxica puede confundirse con síndrome de piel escaldada por estafilococo.

sos presentan lesiones atípicas (p. ej., sólo dos círculos concéntricos) o incluso hay predominio de mácula, pápulas, vesículas o ampollas.

Aunque se pueden encontrar lesiones en cualquier parte del cuerpo, es común que aparezcan lesiones arcales en la mucosa oral o genital, en especial de tipo diana (con ampollas o exulceraciones, o sin éstas). Aun sin tratamiento, el cuadro se autolimita en una a cuatro semanas, aunque son comunes las recurrencias, en particular cuando la causa es herpes simple o si hay reexposición medicamentosa.

El cuadro clínico del eritema multiforme mayor es diferente, tanto en gravedad como en morfología. Aunque pueden observarse algunas lesiones en diana, suelen ser escasas (o incluso no haberlas) y manifestarse en forma atípica (p. ej., aplanadas). En cambio, siempre se observan lesiones maculares y ampollosas en piel y mucosas. En el síndrome que lleva su nombre, Stevens y Johnson establecieron como criterios diagnósticos desprendimiento de hasta 10% de la superficie cutánea y afección de por lo menos dos mucosas (la conjuntival es la más frecuente). Años después, Lyell describió la alteración que hoy se llama necrólisis epidérmica tóxica, en la que los enfermos presentan desprendimiento epidérmico de por lo menos 30% de la superficie cutánea, y además puede haber lesiones en mucosas. Para clasificar a los enfermos con desprendimiento de 10 a 30% de la superficie cutánea, recientemente se acuñó el término síndrome de sobreposición de Stevens-Johnson y Lyell. La instalación del cuadro de necrólisis epidérmica tóxica suele ser más brusca y produce mayor afección sistémica que el síndrome de Stevens-Johnson.

Los enfermos se comportan como si sufrieran quemaduras y la mortalidad es elevada aun con la mejor atención. Aunque el cuadro es muy espectacular, cuando los pacientes se recuperan quedan sin cicatrices en la piel y las mucosas, excepto en casos de infecciones agregadas. Para fines prácticos conviene agrupar el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica como "eritema multiforme mayor" y considerarlos como el polo más grave en el espectro del eritema multiforme.

Cuando los enfermos presentan lesiones en diana es difícil confundir el cuadro clínico con otras dermatosis; sin embargo, cuando no aparecen el diagnóstico puede dificultarse. En ocasiones sólo se observan lesiones en las mucosas (o éstas predominan) que pueden hacer sospechar pénfigo vulgar, liquen plano erosivo, estomatitis herpética u otras enfermedades vesiculoampollosas que afectan tanto la piel como las mucosas. Las lesiones cutáneas atípicas pueden confundirse con exantemas virales, otras reacciones cutáneas medicamentosas, manifestaciones secundarias a sífilis, vasculitis y muchas otras dermatosis. Por último, la necrólisis epidérmica tóxica puede confundirse con síndrome de piel escaldada por estafilococo.

En el estudio histopatológico, las lesiones típicas en diana del eritema multiforme menor muestran necrosis de queratinocitos, espongiosis y daño a la membrana basal, que puede ser tan importante como para originar una ampolla a nivel de la unión dermo-epidérmica. Las alteraciones en la epidermis son inespecíficas; se encuentra infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular y edema papilar. El eritema multiforme mayor muestra necrosis epidérmica ostensible con mucha, poca o ninguna alteración dérmica.

TRATAMIENTO

El tratamiento del eritema multiforme es, en primer término, el del padecimiento original. Si es consecuencia de herpes simple reactivante, debe tratarse este trastorno; cuando la causa es un medicamento, es fundamental suspender su administración.

Desde hace años hay controversia con relación al uso de corticosteroides sistémicos, y se considera que cuando las lesiones aparecen, el daño en la piel ya se estableció, por lo que no ofrecen ningún beneficio adicional y podrían complicar el cuadro de un enfermo con eritema multiforme mayor (p. ej., favorecer infección bacteriana o micótica agregada). En el eritema multiforme menor, los corticosteroides pueden limitar la aparición de nuevas lesiones o por lo menos aliviar el dolor, el ardor o el prurito, siempre y cuando su administración se inicie en las primeras 48 horas de la enfermedad. Se puede utilizar prednisona en dosis de 5 mg, tres veces al día durante siete a 10 días, o esteroides tópicos de potencia mediana si las lesiones son muy escasas (p. ej., fluticasona o betametasona), dos veces al día hasta la desaparición de las lesiones. Los antihistamínicos pueden ayudar a calmar el prurito.

Los fomentos con solución fisiológica o acetato de aluminio pueden secar más rápido las lesiones vesiculoampollosas y aliviar los síntomas en algunos enfermos.

Las lesiones orales pueden dificultar la alimentación e incluso el habla. En estos casos es muy útil la mezcla de jarabe de difenhidrinato y suspensión de caolín y pectina en partes iguales para realizar colutorios (sin deglutir) varias veces al día, ya que funciona como anestésico local.

Si hay afección de la conjuntiva, es muy importante la valoración oftalmológica temprana. Los pacientes con eritema multiforme deben ser hospitalizados (en ocasiones en unidades especializadas en quemaduras), ya que corren el riesgo de infectarse o sufrir desequilibrio hidroelectrolítico grave.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bastuji-Garin S, Rzany B, Sten RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;92-6.
- Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:763-75.
- Levy M, Shear NH. *Mycoplasma pneumoniae* infection and Stevens-Johnson syndrome: report of eight cases and review of the literature. *Clin Pediatr* 1991;30:42-9.
- Miura S, Smith CC, Burnett JW, et al. Detection of viral DNA within skin of healed recurrent herpes simplex infection and erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol* 1992;98:68-72.
- Renfro L, Grant-Kels JM, Feder HM, et al. Controversy: are systemic steroids indicated in the treatment of erythema multiforme? *Pediatr Dermatol* 1989; 6:43-50.
- Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1039-58.
- Strom BL, Carson JL, Halpern AC, et al. A population based study of Stevens-Johnson syndrome: incidence and antecedent drug exposures. *Arch Dermatol* 1991;127:831-8.

286 ■ Pénfigo

Lileana Acosta Cobos
Carlos Bazán Pérez

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El pénfigo es una enfermedad poco frecuente, de origen autoinmunitario, que se presenta en piel y mucosas; se manifiesta a través de ampollas intraepidérmicas por acantólisis.

Hay dos formas de pénfigo de acuerdo con el nivel de formación de la ampolla en la epidermis; esto es: pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo. En el primero, la ampolla se presenta en la parte más profunda de la epidermis, justo sobre la capa basal, y tiene una variante clínica rara: el pénfigo vegetante. En el pénfigo foliáceo (también llamado pénfigo superficial), la ampolla se presenta en la capa granular y tiene dos variantes del pénfigo foliáceo: el eritematoso y el brasileño (*fogo selvagem*).

Se ha vinculado el pénfigo con varias neoplasias; sin embargo, su incidencia es baja. El pénfigo vulgar y el foliáceo aparecen con igual frecuencia en mujeres que en varones; la edad promedio es de 50 a 60 años, aunque se ha observado en niños y en ancianos. La enfermedad se presenta en todas las razas y grupos étnicos; se cree que el pénfigo vulgar ocurre con mayor frecuencia en judíos (con alta asociación al antígeno HLA-DR4) y es probable que en sujetos de origen mediterráneo. El pénfigo brasileño (también llamado pénfigo foliáceo endémico) es propio de ciertas zonas de Brasil; es posible que lo cause un agente infeccioso transmitido por un artrópodo. Pueden afectarse grupos familiares, lo que tal vez implique exposición común o sensibilidad.

Hay dos formas de pénfigo, de acuerdo con el nivel de formación de la ampolla en la epidermis: pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo

Se han referido numerosos factores que pueden inducir pénfigo: endógenos (genéticos y autoinmunitarios) y exógenos (agentes físicos, radiación, luz ultravioleta, infecciones, neoplasias, fármacos). Hay informes de casos esporádicos relacionados con el uso de diferentes sustancias, y quizás el más significativo sea la vinculación con D-penicilamina y captopril (se ha encontrado pénfigo foliáceo en 7 a 10% de los pacientes que reciben D-penicilamina)

En piel y mucosas aparecen ampollas que al romperse ocasionan úlceras que sangran con facilidad. Como la piel carece de cohesión, una presión ligera o la fricción lateral sobre la superficie de la piel sana puede desprender con facilidad los estratos superiores de la epidermis (signo de Nikolsky)

Algunos autores recomiendan iniciar con dosis altas de prednisona (180 a 360 mg/día durante seis a 10 semanas); otros prefieren administrar 100 a 150 mg/día hasta la mejoría de los síntomas

FACTORES DE RIESGO

Se han referido numerosos factores que pueden inducir pénfigo, como endógenos (genéticos y autoinmunitarios) y exógenos (agentes físicos, radiación, luz ultravioleta, infecciones, neoplasias, fármacos). Hay informes de casos esporádicos relacionados con el uso de diferentes sustancias, y quizás el más significativo sea la vinculación con D-penicilamina y captopril (se ha encontrado pénfigo foliáceo en 7 a 10% de los pacientes que reciben D-penicilamina).

FISIOPATOLOGIA

El pénfigo es una enfermedad mediada por autoanticuerpos, en la cual los anticuerpos IgG dirigidos contra antígenos (desmogleína-3 en el pénfigo vulgar y desmogleína-1 en el foliáceo) que se localizan en la sustancia intercelular pueden inducir acantólisis (falta de cohesión entre células de la epidermis). Mediante estudios con microscopio se ha demostrado que los desmosomas (organelos destinados a mantener las células unidas) sufren destrucción durante la acantólisis, lo que culmina con aparición de grietas o ampollas intraepidérmicas.

CUADRO CLÍNICO

En piel y mucosas aparecen ampollas que al romperse ocasionan úlceras que sangran con facilidad. Las lesiones curadas originan placas hiperpigmentadas con escasa o nula cicatriz. Como la piel carece de cohesión, una presión ligera o la fricción lateral sobre la superficie de la piel sana puede desprender con facilidad los estratos superiores de la epidermis (signo de Nikolsky, que también puede aparecer en enfermedades como pénfigoide buloso y síndrome de Stevens-Johnson, entre otras). La imagen microscópica típica es de acantólisis, formación de grietas y ampollas intraepidérmicas, así como la presencia de células acantolíticas (células de Tzanck) que recubren la ampolla. Mediante inmuno fluorescencia directa o indirecta se detectan anticuerpos (autoanticuerpos) de tipo IgG.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El resultado de la prueba de inmunofluorescencia directa es positivo en todos los pacientes con pénfigo (en el sitio de la lesión se identifican anticuerpos de tipo IgG con patrón de "alambrada" alrededor de los queratinocitos). En ocasiones puede haber C3 y otras inmunoglobulinas y componentes del complemento. Por inmunofluorescencia indirecta se detecta IgG circulante en suero en más de 75% de los pacientes y la prueba puede ser negativa al iniciar o remitir la enfermedad. En algunos casos los títulos de anticuerpos se correlacionan con actividad de la enfermedad.

En general, se cree que las pruebas de inmunofluorescencia son específicas y que ayudan a establecer el diagnóstico diferencial de dermatosis como eritema ampollar multiforme, enfermedad de Darier o dermatitis herpetiforme, en las cuales la prueba de inmunofluorescencia indirecta es negativa.

El pénfigo tiene aún alta morbilidad y mortalidad. La muerte por lo general ocurre por complicaciones del tratamiento. Si el paciente sobrevive cinco años el pronóstico es excelente.

TRATAMIENTO

Algunos autores recomiendan iniciar con dosis altas de prednisona (180 a 360 mg/día durante seis a 10 semanas); otros prefieren administrar 100 a 150 mg/día hasta la mejoría de los síntomas, y continuar con reducción gradual de la dosis hasta fijar una dosis mínima efectiva de por vida. Otra posibilidad terapéutica son los inmunosupresores

combinados con glucocorticoides; se recomienda azatioprina (100 a 150 mg/día), metotrexato (25 mg/semana) en vez de azatioprina o ciclofosfamida (50 a 100 mg/día). También se ha utilizado tiomalato sódico de oro como tratamiento inicial en casos leves a moderados, o en combinación con prednisona cuando se trata de casos graves. La plasmateresis (para eliminar anticuerpos circulantes) es una alternativa en pacientes con enfermedad resistente al tratamiento.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1729-35.
- Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 1997;12:77.
- Brenner S, Wolf R. Possible nutritional factors in induced pemphigus. *Dermatology* 1994;189:337-9.
- Diaz LA, Sampaio S, Rivitti E, et al. Endemic pemphigus foliaceus (*fogo selvagem*). Current and historical epidemiological aspects. *J Invest Dermatol* 1989;92:4-12.
- Lapidoth M, David M, Ben-Amitai D, et al. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:752-7.
- Panfrey PS. Captopril-induced pemphigus. *Br Med J* 1980;1:194.
- Zhou S, Ferguson DJ, Alien J, Wojnarowska F. The location of binding sites of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus autoantibodies: a postembedding immunoelectron microscopic study. *Br J Dermatol* 1997;136(6):878-83.

287 ■ Dermatitis por contacto

Antonio González Chávez
Ma. S. J. Quiñones Alvarez
Graciela E. Alexanderson Rosas

DEFINICIÓN

La dermatitis por contacto es un proceso inflamatorio cutáneo ocasionado por sustancias irritantes que pueden no ser antigénicas (haptenos), pero que al combinarse con proteínas de la piel adquieren capacidad antigénica. Las sustancias del contacto producen dos tipos de trastorno: dermatitis por contacto irritante y dermatitis por contacto alérgica. Las dos formas se pueden presentar como eccema en cualquiera de sus formas evolutivas: aguda, subaguda y crónica.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La prevalencia de la dermatitis por contacto en países industrializados es de 5 a 20%. Su manifestación más común es eccema en las manos relacionado con la ocupación, y es motivo hasta de 60% de incapacidad en ciertas profesiones (cementeros, albañiles, joyeros). La edad no influye en la capacidad de sensibilización y la incidencia varía entre los grupos de población. No hay predisposición geográfica, profesional, racial ni sexual.

La exposición a alérgenos ambientales, tanto en sitios de trabajo como en el hogar y lugares de recreo, es un factor epidemiológico importante que debe considerarse al investigar la causa.

La dermatitis por contacto es un proceso inflamatorio cutáneo ocasionado por sustancias irritantes o antigénicas. No hay predisposición geográfica, profesional, racial ni sexual

Su prevalencia es de 5 a 20% y es motivo de incapacidad en ciertas ocupaciones

Ácidos, álcalis, yodo, azufre, detergentes, solventes, medicamentos y productos biológicos son la causa principal de dermatitis por contacto

ETIOPATOGENIA

Los irritantes primarios actúan sobre la piel según su concentración y tiempo de permanencia; provocan alteración del pH epidérmico y destrucción de la capa córnea. La dermatitis por contacto con irritantes primarios resulta de contacto con sustancias químicas que dañan de manera directa la piel, como ácidos, álcalis, yodo, azufre, animales (como la medusa, que tiene ácido nítrico en los tentáculos), detergentes y solventes. Las sustancias presentes en la cáscara de cítricos, como naranja, limón y lima (o perfumes que contienen dichas sustancias) tienen acción fotoirritante al entrar en contacto con la piel y originan fitofotodermatitis por contacto.

Hay numerosas sustancias que se comportan como alérgenos: cemento, cal, cromo, hierro, hidrocarburos, formaldehído, hidroquinona, parafenilendiamina (presente en tintes de pelo), lenocaimina, 24-dinitrofluorobenceno (presente en cosméticos y perfumes), merthiolate, agua oxigenada, violeta de genciana y alquitrán de hulla, así como algunos antibióticos como neomicina, terramicina, cloranfenicol y tetraciclina.

La dermatitis alérgica por contacto es una reacción de sensibilidad tipo IV ocasionada por linfocitos T sensibilizados después del contacto con el antígeno. Inicia en las células de Langerhans epidérmicas, que expresan el antígeno CD1 (OKT6) y lo transportan a la zona cortical del ganglio linfático; ahí se activan y sensibilizan a los linfocitos, de manera que el daño a los tejidos se debe a citotoxicidad por células T y liberación de linfocinas que causan vasodilatación, atraen polimorfonucleares, penetran la epidermis y producen inflamación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome incluye prurito intenso y poco específico, de poco tiempo de duración; se manifiesta por placas irregulares de edema, eritema y vesículas superpuestas

El síndrome incluye prurito intenso y poco específico. La manifestación morfológica de la forma aguda está formada por placas irregulares y mal demarcadas de eritema y edema sobre las que se superponen, muy cercanas entre sí, vesículas no umbilicales, erosiones que exudan el suero y costras melicéricas. En la forma subaguda hay placas de eritema leve que muestran pequeñas escamas resacas o descamación superficial, en ocasiones relacionadas con pequeñas pápulas firmes, rojas, punteadas o redondas, y costras hemáticas. La manifestación morfológica común de la forma crónica consiste en placas de liquenificación (engrosamiento de la epidermis con demarcación profunda de líneas de la piel en patrón paralelo o romboideo), con pequeñas pápulas satélites, firmes, redondas o aplanadas, excoriaciones y pigmentación o eritema leve.

En las formas evolutivas, las lesiones pueden tener cualquier localización topográfica, de acuerdo con el alérgeno o sustancia irritante (p. ej., dedos de las manos y lóbulos de las orejas por níquel de anillos y aretes; dorso del pie por calzado de hule). En la fitofotodermatitis, la erupción es lineal y corresponde a la zona de la piel que estuvo en contacto con plantas. La dermatitis por contacto por irritantes primarios es aguda, y en la causada por contacto alérgico el cuadro clínico dura dos a tres semanas. En ocasiones puede caracterizarse por lesiones aisladas. Es papulosa en la alergia a arena y psoriasiforme por uso de calzado de hule; ocasiona piel seca con fisuras en las manos de las amas de casa, e hiperqueratosis por contacto con formol, y acromía por hule y textiles.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de dermatitis por contacto debida a irritantes primarios se establece por la presencia de cuadro eccematoso de poco tiempo de duración, con bases clínicas (morfológicas y topográficas) e interrogatorio completo de antecedentes de contacto con sustancias irritantes y curso de la dermatosis. Ninguna prueba de laboratorio confirma el diagnóstico. En caso de dermatitis alérgica, el diagnóstico depende de los antecedentes clínicos de contacto, ocupación, aficiones, vacaciones, medicamentos tópicos, cosméticos, uso de zapatos y ropa nuevos, joyas e historia familiar de alergia.

La exploración física es muy importante, ya que la distribución y localización de las lesiones sugiere la posible causa. La prueba del parche es el único recurso para

diagnosticar dermatitis alérgica por contacto; consiste en la aplicación en la espalda de pequeños cuadros de gasa empapados con las sustancias que se desea probar, cubiertos con otra gasa seca. Se interpreta a las 48 horas, y será positiva si aparecen eritema, pápulas y vesículas confinadas al sitio de prueba. En la fitofotodermatitis se puede hacer la prueba del fotoparche, que consiste en exposición a luz ultravioleta a las 24 horas; se considera positiva si aparecen resultados similares a los anteriores.

El diagnóstico depende de la localización y características de las lesiones, así como de los antecedentes de contacto. La prueba del parche ayuda al diagnóstico cuando la causa es alérgica

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El objetivo de la prueba del parche y la del fotoparche consiste en comprobar el diagnóstico y demostrar la presencia o la ausencia de alérgenos, irritantes o ambos, en virtud de las consecuencias médicas, sociales y económicas del trastorno. La biopsia de piel es muy específica; muestra edema intersticial vesicular, acantosis, paraqueratosis y exocitosis; en la dermis hay infiltración de monocitos e histiocitos. En la dermatitis crónica hay datos de liquenificación.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se establece con otras formas de dermatitis eccematosas, como dermatitis atópica, dermatitis dishidrótica por estasis con úlcera, liquen simple y crónico, dermatitis discoide y algunas veces con sarna cuando ésta coincide con el área afectada por dermatitis por contacto. Una vez identificada la causa hay que suprimirla de inmediato, de acuerdo con los alérgenos más comunes. La principal complicación es la eritrodermia.

TRATAMIENTO

Se debe identificar y eliminar el agente causal. En la piel eccematosa se aplican compresas húmedas con lienzos empapados en solución de Burow o manzanilla, los cuales deben cambiarse cada dos o tres horas durante 48 horas aproximadamente, hasta que la piel seque y las costras se desprendan. En procesos extensos o que afecten cara y genitales se pueden administrar corticosteroides en dosis de 1 mg/kg (hasta 40 a 60 mg/día) durante dos o tres semanas, y después disminuir la dosis si hay remisión de las lesiones; un manejo diferente favorece su reaparición. Si las lesiones no son ampollas, se pueden utilizar preparaciones potentes de corticosteroides, como dipropionato de clobetasol.

El tratamiento consiste en evitar el agente causal, la aplicación de compresas de manzanilla y corticosteroides tópicos, según la extensión de las lesiones

En las lesiones costrosas, la supuración debe ser tratada con antibióticos contra estafilococos. Si hay liquenificación en la piel se aplican fomentos de agua con almidón o sal; en la dieta deben evitarse los alérgenos. Es esencial el control del prurito, ya que el eccema resulta de inflamación y rascado, por lo que se pueden utilizar sedantes y antipruriginosos en caso de prurito intenso. Debe evitarse la exposición al sol en la fitofotodermatitis. Se ha demostrado *in vitro* que diferentes análogos derivados de la benzoporfirina tienen una estructura potente fotosensible y que inhiben la respuesta contra 2,1-dinitrofluorobenzeno, hapteno que se encuentra en algunos cosméticos y perfumes. Los antihistamínicos son inútiles en este tipo de dermatosis.

PRONOSTICO

El pronóstico es excelente. La curación es completa si se evita el alérgeno; de lo contrario puede aumentar la sensibilidad y obligar al paciente a cambiar de ocupación.

LECTURAS RECOMENDADAS

Ahorrr AA, Norval M. The role of interleukin-4 in ultraviolet B light-induced immunosuppression. *Immunology* 1997;92(1):26-32.

- Heron RJ. Worker education in the primary prevention of occupational dermatoses. *Occup Med Oxf* 1997;47(7):407-10.
- Sherertz EF. A "new" cosmetic allergen. *Am J Contact Dermat* 1997;8(4):257.
- Simkin GO, King DE. Inhibition of contact hypersensitivity with different analogs of benzoporphyrin derivative. *Immunopharmacology* 1997;37(2-3):221-30.
- Tang A, Judge TA. Blockade of CD40-CD40 ligand pathway induces tolerance in murine contact hypersensitivity. *Eur J Immunol* 1997;27(12):3143-50.
- Towse A, O'Brien M. Local reaction secondary to insulin injection. A potential role for latex antigens in insulin vials and syringes. *Diabetes Care* 1995; 18(8): 1195-7.
- Woods-Lambert S. Natural rubber latex allergy. *J Emerg Med* 1997;(1):71-85.

288 ■ Dermatitis por medicamentos

*Antonio González Clíavez
Laura C. Juárez Maldonado
Graciela E. Alexanderson Rosas*

DEFINICIÓN

Alrededor de 20% de la población tiene antecedentes de algún tipo de reacción a fármacos, y 5 a 6% de los pacientes hospitalizados tienen reacción cutánea a medicamentos; la penicilina, la sulfonamida y sus productos metabólicos generan 66% de tales reacciones. La dermatitis por medicamentos puede ocurrir a cualquier edad, y es más frecuente en mujeres, la mortalidad es de 0.3 a 1.8 por ciento.

Estas dermatosis se caracterizan por múltiples lesiones causadas por mecanismos inmunitarios y no inmunitarios como resultado de administración sistémica o tópica de un fármaco, siempre que éste se absorba y pase a la circulación general. La frecuencia varía en pacientes pediátricos o adultos, en externos u hospitalizados. La evolución también es muy variable, pero en la mayor parte de los casos la erupción desaparece días después de que se discontinúa el fármaco causal. Alrededor de 20% de la población tiene antecedentes de algún tipo de reacción a fármacos; se estima que 5 a 6% de los pacientes hospitalizados tienen reacción cutánea a medicamentos, y que la penicilina, la sulfonamida y sus productos metabólicos generan 66% de esas reacciones. La dermatitis por medicamentos puede ocurrir a cualquier edad, y es más frecuente en mujeres. La mortalidad es de 0.3 a 1.8 por ciento.

PATOGENIA

Cualquier medicamento que se administre a un paciente con fines terapéuticos o diagnósticos puede ocasionar efectos adversos con expresión clínica variable; las manifestaciones más comunes son reacciones cutáneas ocasionadas por mecanismos inmunitarios y no inmunitarios.

Cualquier medicamento que se administre a un paciente con fines terapéuticos o diagnósticos puede ocasionar efectos adversos con expresión clínica variable; las manifestaciones más comunes son reacciones cutáneas ocasionadas por mecanismos inmunitarios y no inmunitarios.

Los medicamentos con frecuencia provocan respuesta de hipersensibilidad de tipo I, III o IV. La de tipo I depende de IgE y reacción acelerada, como la anafilaxis; este mecanismo interviene en el eritema morbiliforme y la urticaria, que son las formas más frecuentes en relación con medicamentos.

La reacción de tipo III (enfermedad del suero) depende de formación de complejos inmunitarios; se caracteriza por la presencia de urticaria y exantema papular que se acompañan de fiebre, artritis y neuritis. Estos síntomas se observan después de seis a 14 días de la administración de medicamentos y se autolimitan después de cuatro a seis semanas. Los medicamentos que desencadenan esta reacción con mayor frecuencia son penicilina, sulfonamidas, difenilhidantoína, tiouracilo, materiales de contacto yodados y ácido salicílico.

La reacción de tipo IV es mediada por inmunidad celular. De este mecanismo dependen los eccemas de contacto y la fotoalergia, ya que la luz ocasiona cambio estructural en el fármaco, que actúa como hapteno (la otra forma es fototóxica); quizá

también explique el eritema pigmentado fijo. Hay un grupo de reacciones a fármacos cuyo mecanismo no se ha esclarecido por completo, aunque se piensa que es de tipo inmunitario; p. ej., el eritema multiforme, la expresión de vasculitis de vasos de la dermis papilar con depósitos de IgG, IgM, C3 y fibra, la erupción fija por fármacos, el eritema nudoso y la reacción liquenoide a fármacos.

Las erupciones por fármacos mediante mecanismos no inmunitarios se deben a: *a)* idiosincrasia (deficiencia enzimática hereditaria); *b)* efecto acumulativo del medicamento en la piel, que provoca pigmentación, acné, hiperqueratosis (metales pesados como oro, plata, mercurio o medicamentos como amiodarona); *c)* irritación por fármaco de aplicación tópica; *d)* idiosincrasia específica a un fármaco de aplicación tópica o administración sistémica; *e)* exacerbación de problemas dermatológicos preexistentes (el litio, el yodo y los corticosteroides empeoran el acné, los vasodilatadores periféricos exacerbaban la rosácea); *f)* exacerbación de enfermedades preexistentes (aparición de erupción morbiliforme en 50 a 60% de los pacientes con mononucleosis infecciosa que reciben ampicilina), y *g)* reacciones de fotosensibilidad por interacción del medicamento y la luz solar (radiaciones ultravioleta). La fotoalergia sugiere una forma de hipersensibilidad retardada que ocasiona eccemas y reacciones (clorpromacina, tiazidas y ácido nalidixico).

La fototoxicidad semeja quemadura solar y se relaciona con la dosis (griseofulvina, tetraciclinas, piroxicam). También se pueden observar cambios de pigmentación por estímulos de melanocitos (en melasma por progestágenos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La reacción inducida por medicamentos tiene un espectro clínico amplio, que incluye diversos patrones morfológicos, que en orden de frecuencia decreciente son: eritema maculopapular morbiliforme (46%), urticaria o angioedema (23%), reacciones de fotosensibilidad (3%) y necrólisis epidérmica tóxica (1.5%). La púrpura por vasculitis de hipersensibilidad, las lesiones liquenoides y el eritema nudoso son los trastornos menos frecuentes. Las características clínicas de estos patrones morfológicos y los medicamentos implicados con mayor frecuencia consisten en lo siguiente:

Las características clínicas de los patrones morfológicos son eritema morbiliforme; urticaria o angioedema; erupción fija a medicamentos; eritema multiforme; necrólisis epidérmica tóxica; eritema nudoso; púrpura, y erupciones liquenoides

- a. Eritema morbiliforme.* Erupción maculopapular de inicio en el tronco, que se acompaña de fiebre; aparece en la primera semana de administración del fármaco y dura dos a tres semanas después de la suspensión del medicamento (penicilina, ampicilina, cefalosporinas, barbitúricos, fenilbutazona, oro, quinidina, sulfonamidas, alopurinol y fenitoína).
- b. Urticaria.* Erupción caracterizada por ronchas y edema de corta duración (24 horas); con frecuencia se acompaña de dermatografía y angioedema (penicilina, salicilatos, eritromicina, carbamazepina).
- c. Erupción fija a medicamentos.* Consiste en manchas eritematosas de bordes bien definidos; al suspender el fármaco desaparece la inflamación y deja hiperpigmentación, que tarda en desaparecer varios meses. Si se vuelve a administrar el medicamento, la reacción aparece en el mismo sitio (fenoltaleína, barbitúricos, fenacetina, sulfonamidas, tetraciclina, griseofulvina, colorantes de alimentos, salicilatos, anticonceptivos orales, fenilbutazona).
- d. Eritema multiforme.* Erupción aguda, autolimitada, que produce lesiones en placas en piel y mucosas, por lo general de 1 cm de diámetro, con tono muy intenso en la periferia y levemente claro en el centro, algunas con vesícula central (placa de tiro al blanco o diana). La forma principal del eritema multiforme es el síndrome de Stevens-Johnson; tiene evolución rápida y se observa formación de grandes ampollas por necrosis de la epidermis, sobre todo en mucosas, que ocasionan la muerte (sulfonamidas, difenilhidantoína, barbitúricos, fenilbutazona, penicilina, carbamacepina, alopurinol y corticosteroides).
- e. Necrólisis epidérmica tóxica* (difenilhidantoína, sulfonamidas, alopurinol y antiinflamatorios no esteroideos).
- f. Eritema nudoso.* Paniculitis que se caracteriza por nódulos eritematosos dolorosos, subcutáneos, por lo general en la parte anterior de las piernas (diversos fármacos, pero sobre todo anticonceptivos orales).

- g. *Púrpura*. Vasculitis por hipersensibilidad, en que las lesiones cutáneas aparecen como púrpura palpable. Se distribuye con mayor frecuencia en glúteos y extremidades inferiores, y a menudo se acompaña de artralgias y síntomas gastrointestinales. Con frecuencia hay hiperpigmentación en las zonas de lesiones recidivantes o crónicas.
- h. *Erupciones liquenoides*. Reacciones cutáneas indistinguibles del liquen plano desde el punto de vista clínico y morfológico (antipalúdicos, sales de oro, captopril y bloqueadores beta).

DIAGNOSTICO

No hay estudios de laboratorio que ayuden al diagnóstico. El diagnóstico diferencial debe hacerse con dermatitis atópica, dishidrosis, dermatitis por contacto y otros trastornos más. La principal complicación es la eritrodermia.

PRONOSTICO

Es variable, y depende de la evolución del cuadro y la gravedad del mismo.

TRATAMIENTO

El tratamiento incluye la suspensión del fármaco que causó la reacción; la terapéutica es sintomática

Incluye la suspensión del fármaco que causó la reacción. La terapéutica es sintomática. No deben aplicarse sustancias en la piel, y es necesario evitar jabones y detergentes. No hay dietas útiles. Se recomienda evitar el sol si hay fotosensibilidad. El prurito se trata con antihistamínicos y deben evitarse otros medicamentos. En la enfermedad del suero se requiere administrar corticosteroides para evitar secuelas, por lo general oculares, y prevenir el desarrollo ocasional de panoftalmitis.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Rook W, Wilkinson T, Ebling R. Textbook of Dermatology. Vol 4. 5th ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992:2961 -3035.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995;333:1600-7.
- Salazar JJ, León QG, Arenas R. Dermatitis por medicamentos. Relación de 169 casos revisados en 3 años. Rev Mex Dermatol 1993;37:240-2.
- Serrano EA. Farmacodermias. Frecuencia en un hospital general. Rev Mex Dermatol 1997;41(2):69-72.

289 ■ Psoriasis

Víctor Hugco Córdova Pluma

DEFINICIÓN

Las lesiones se clasifican como entroescamosas, lo cual indica que son afectadas tanto la vasculatura como la epidermis

La psoriasis es una enfermedad de la piel de etiología desconocida, con fuerte componente hereditario y con extrema diversidad en cuanto a edad de aparición, curso y gravedad. Se le considera un trastorno inflamatorio caracterizado por recaídas crónicas. Las lesiones se clasifican como entroescamosas, lo cual indica que son afectadas tanto la vasculatura como la epidermis.

La morfología de las lesiones varía de manera considerable. Las placas circulares predominan en codos, rodillas, espalda baja y área retroauricular del cuero cabelludo, en tanto que las lesiones eruptivas se localizan en tronco y extremidades proximales. Puede presentarse también en forma pustular.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La psoriasis afecta a 1 a 2% de la población mundial. En México se sitúa entre las 15 enfermedades dermatológicas más frecuentes, aunque sólo alcanza 2% de las dermatosis. Puede iniciar a cualquier edad, aunque es más frecuente en el tercer decenio de vida, y afecta tanto a varones como a mujeres. Un comienzo temprano sugiere mayor agresividad y resistencia al tratamiento.

Se ha considerado la posibilidad de predisposición genética, ya que 33% de los pacientes refiere algún familiar afectado. Esta teoría se apoya en cierto desequilibrio de los complejos de histocompatibilidad; se informan con mayor frecuencia los alelos FÍLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57 y HLA-Cw6.

La psoriasis puede iniciar a cualquier edad, aunque es más frecuente en el tercer decenio de vida, y afecta tanto a varones como a mujeres. Un comienzo temprano sugiere mayor agresividad y resistencia al tratamiento

FISIOPATOLOGIA

Los factores externos que pueden provocar lesiones psoriásicas en la piel son múltiples, como contacto con fármacos (litio o bloqueadores beta), infecciones bacterianas, lesiones físicas y estrés. La presentación natural de la enfermedad sugiere que el ambiente es un factor predisponente; se ha observado que la luz solar y el agua caliente causan mejoría, en tanto que el agua fría provoca efectos contrarios. El traumatismo físico produce fenómeno de Koebner en 30 a 40% de los pacientes; otros agentes dañinos son dermatitis, furunculosis, herpes zoster, liquen plano, linfangitis, fotosensibilidad y vitiligo, así como abrasiones, acupuntura, cinta adhesiva, excoriaciones, presión, rasurado, intervención quirúrgica, tatuajes, vacunas o cualquier evento similar. Es probable que este fenómeno se encuentre incrementado en individuos con psoriasis activa.

Los factores externos que pueden provocar lesiones psoriásicas en la piel son múltiples, como contacto con fármacos (litio o bloqueadores beta), infecciones bacterianas, lesiones físicas y estrés. La presentación natural de la enfermedad sugiere que el ambiente es un factor predisponente; se ha observado que la luz solar y el agua caliente causan mejoría, en tanto que el agua fría provoca efectos contrarios

Algunas enfermedades infecciosas pueden desencadenar la enfermedad, sobre todo las de vías respiratorias superiores. Durante el embarazo se ha observado mejoría clínica. Se sabe que en pacientes con psoriasis aumenta la incidencia de artritis, en especial cuando se encuentra afección de HLA-B13 y HLA-Bw17. Algunas teorías señalan que el mismo factor predispone a ambas enfermedades; en otras se sugiere que la psoriasis condiciona alguna forma atípica de artritis reumatoidea seronegativa en varones y seropositiva en mujeres.

Algunas enfermedades infecciosas pueden desencadenar la enfermedad, sobre todo las de vías respiratorias superiores. Durante el embarazo se ha observado mejoría clínica

Se han encontrado algunos datos de laboratorio aislados, como aumento de ácido úrico, balance nitrogenado negativo, aumento de la velocidad de sedimentación globular, incremento de macroglobulina alfa-2 y aberraciones en inmunoglobulinas, como incremento de IgA y de la cantidad de complejos inmunitarios.

Se ha intentado examinar la relación entre aspectos psicológicos del paciente y psoriasis. Algunos investigadores señalan tres fuentes principales de estrés: ambientales, fisiológicas y psicológicas. Se estima que en 40 a 80% de los casos de psoriasis intervienen eventos estresantes (la variación en el porcentaje es resultado de la forma en que se define el estrés). En 1997, Baughman pidió a sus pacientes que informaran en cuestionarios, durante un periodo de cinco años, las variaciones en la gravedad de su psoriasis y la ocurrencia de eventos estresantes, y encontró una correlación significativa. En 1989, Gupta informó que el estrés crónico que originan las dificultades cotidianas puede exacerbar la psoriasis, y que las lesiones son más agresivas en pacientes con mayor sensibilidad al estrés.

En una investigación sobre los sentimientos de estigmatización en pacientes con psoriasis, Ginsburg y Link (1993) encontraron que es más fácil afrontar la enfermedad cuando se manifiesta a edad avanzada; en niños y adolescentes se afectan más la autoestima, la autoimagen y las relaciones con otros, por lo que este sentimiento altera la calidad de vida de los pacientes.

Diversos grupos han iniciado líneas de investigación de psoriasis relacionadas con las características de respuesta de linfocitos y fagocitos, y con la presencia de sustancia

La proliferación celular en estos pacientes es extremadamente rápida, y se ha corroborado que el número de células en mitosis puede ser 50 veces mayor al de la epidermis normal. En las lesiones por psoriasis, los capilares de las papilas están dilatados; en las placas crónicas hay dilatación vascular y linfática

Las alteraciones características de la psoriasis incluyen acantosis, mitosis frecuentes por encima de la membrana basal, adelgazamiento o ausencia del estrato granuloso y sobre éste una gruesa capa de paraqueratosis con vasos sanguíneos dilatados y tortuosos en el interior de las papilas

La presentación en las uñas muestra erosiones punteadas similares a las del eccema, que le confieren aspecto clásico de "dedal". La onicólisis es consecuencia de paraqueratosis del lecho ungueal; el borde se presenta adelgazado o engrosado, friable y descamativo, de color blanco amarillento

El tratamiento sistémico debe utilizarse en pacientes con psoriasis incapacitante en el ámbito físico, social o económico, y en sujetos que no respondan al tratamiento tópico. En casos de ansiedad o prurito pueden administrarse sedantes con atarácicos

P y extracerebral. Se ha demostrado que en estos pacientes la proliferación celular es extremadamente rápida, y se ha corroborado que el número de células en mitosis puede ser 50 veces mayor al de la epidermis normal. En las lesiones por psoriasis, los capilares de las papilas están dilatados, y en las placas crónicas hay dilatación vascular y linfática.

No se ha esclarecido por completo la patogenia de la psoriasis, y los datos más sólidos coinciden con la presencia de alteración del complemento contra el estrato córneo mediante formación de anticuerpos contra antígenos presentes en el mismo. Esto provoca activación y liberación local de C3a y C5a, y ocasiona migración con acumulación de neutrófilos que liberan proteolasas séricas, lo cual perpetúa el proceso mediante liberación de antígenos. Lo anterior da lugar a liberación de factores estimulantes de la proliferación de queratinocitos e incrementa el cambio epidérmico con hiperplasia y formación de escamas.

HISTOPATOLOGIA

Las alteraciones características de la psoriasis incluyen acantosis, mitosis frecuentes por encima de la membrana basal, adelgazamiento o ausencia del estrato granuloso y sobre éste una gruesa capa de paraqueratosis con vasos sanguíneos dilatados y tortuosos en el interior de las papilas.

DIAGNOSTICO

Los pacientes muestran lesiones características en la piel que consisten en placas eritematoescamosas de bordes claros y bien definidos, no activas, cuyo tamaño puede variar desde milímetros hasta cubrir toda la piel. Se localizan con mayor frecuencia en cuero cabelludo, codos, rodillas y pliegues interglúteos; son más raras en las plantas de los pies, las palmas de las manos, los pliegues inguinales y el pene. La presentación ungueal muestra erosiones punteadas similares a las de eccema, que le confieren aspecto clásico de "dedal". La onicólisis es consecuencia de paraqueratosis del lecho ungueal; el borde se presenta adelgazado o engrosado, friable y descamativo, de color blanco amarillento. Las lesiones del borde libre de la uña son parecidas a la onicomiosis. La lesión ungueal que se acompaña de psoriasis antigua ofrece mayor orientación para el diagnóstico, pero puede confundirse cuando aparece aislada.

Después de retirar la escama de la piel eritematosa se observa un fino puntilleo de sangre, muy característico de esta enfermedad, que se conoce como signo de Auspitz; se encuentra también fenómeno de Koebner, que consiste en aparición de lesiones en áreas no afectadas después de irritación local.

La psoriasis se acompaña con frecuencia de prurito, dolor, fiebre, pérdida de peso y artralgias. En 50% de los casos hay lesiones en las uñas, que van desde pequeñas picaduras hasta destrucción total; casi siempre se observa edema periungueal. La afección exclusiva de las uñas es rara. Las lesiones visibles se relacionan a menudo en grado diverso con trastornos de la autoestima y aceptación social del enfermo, que dependen de la capacidad del sujeto para afrontar el fenómeno; por ello, en algunas personas es útil el manejo multidisciplinario, en especial con la participación de un psiquiatra.

TRATAMIENTO

El tratamiento puede ser tópico; es eficaz en la mayor parte de los casos e incluye emolientes, queratolíticos como ácido salicílico, reductores como antralina y corticosteroides tópicos, así como una combinación de psoralenos y radiaciones ultravioleta tipo A.

Deberá utilizarse tratamiento sistémico en pacientes con psoriasis incapacitante en el ámbito físico, social o económico, y en sujetos que no respondan al tratamiento tópico. En casos de ansiedad o prurito pueden administrarse sedantes con atarácicos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Al'Abadie MS, Kent GG, Gawkrödger DJ. The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *Brit J Dermatol* 1994; 130:199-203.
- Alvarez ZB. Estudio epidemiológico y determinación de antígenos de histocompatibilidad DR en pacientes mexicanos con psoriasis. Tesis de posgrado. México: UNAM, Facultad de Medicina-Hospital General Dr. Manuel Gea González. 1998.
- Anez B, Fjerllner B, Eroth P, Kallener A. Stress and psoriasis: psychoendocrine and metabolic reactions in psoriatic patients during standardized stressor exposure. *Psychosomatic Med* 1985;47:528-41.
- Baughman RY. Psoriasis. Stress and strain. *Arch Dermatol* 1971; 103:599-605.
- Benoit LJ, Harrel EH. Biofeedback and control of skin cell proliferation in psoriasis. *Psychological Reports* 1980;46:831-9.
- Brevarman YM, Sibley J. Role of the microcirculation in the treatment and pathogenesis of psoriasis. *J Inv Dermatol* 1982;78:12-17.
- Dudlettes S. Stress and psoriasis. *Cutis* 1990;46:321-2.
- Gastón L, Lassonde MB. Psoriasis and stress: a prospective study. *J Amer Acad Dermatol* 1987; 17:82-6.

290 ■ Eritrodermia

Ma. Guadalupe Fabián San Miguel

DEFINICIÓN

Se denomina eritrodermia o dermatitis exfoliativa a la mayor parte de las lesiones en que la superficie de la piel es eritematosa (de color rojo); consiste en inflamación generalizada de la dermis, y sus principales manifestaciones son eritema, edema leve y engrasamiento psoriasiforme de la epidermis; puede relacionarse con cicatriz, erosiones y pústulas, y también puede afectar pelo y uñas.

ETIOLOGÍA

Esta enfermedad se puede dividir en cuatro categorías (cuadro 290-1):

1. Enfermedades cutáneas, como dermatitis y psoriasis.
2. Enfermedades secundarias a medicamentos.
3. Enfermedades secundarias a trastornos sistémicos, como linfoma cutáneo de células T.
4. Enfermedades idiopáticas.

Cuadro 290-1. Causas de eritrodermia

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Patología cutánea primaria <ol style="list-style-type: none"> a. Psoriasis b. Dermatitis (atópica, por contacto, seborreica) c. <i>Pitiriasis rubra pilaris</i> d. Penfigoide eritrodérmico 2. Medicamentos 3. Enfermedades sistémicas <ol style="list-style-type: none"> a. Linfoma cutáneo de células T b. Linfoma 4. Enfermedad idiopática |
|---|

La eritrodermia idiopática con frecuencia se relaciona con síndrome de Sezary, ya que algunos pacientes desarrollan linfoma cutáneo de células T durante su evolución.

En un estudio realizado en Pakistán se encontró como principal causa de eritrodermia la presencia de dermatosis preexistente (74.4%), que incluyó psoriasis (37.8%), dermatitis (12.1%), ictiosis (7.8%) y pénfigo foliáceo (5.6%); 5.5% de los casos se debieron a medicamentos y malignidad, y en 14.6% no se determinó la etiología.

Se ha informado la existencia de dermatitis exfoliativa en escroto de sujetos tratados con ácido retinoico y en pacientes con leucemia promielocítica subyacente. Entre los efectos secundarios del antiviral indinavir se informa eritrodermia, fiebre, dolor abdominal e insuficiencia renal. Hay gran variedad de medicamentos que pueden provocar eritrodermia, como bloqueadores beta e incluso fármacos de administración oftálmica, como gotas de maleato de timolol; entre los cardiovasculares está el diltiazem, y entre los gastrointestinales el omeprazol (cuadro 290-2).

La presencia de eritrodermia idiopática crónica se considera causa o factor de riesgo para desarrollar linfoma cutáneo de células T; de ahí que se requiera establecer vigilancia prolongada en estos pacientes.

Sin embargo, en la mayor parte de los casos no se han precisado los factores causales de inflamación cutánea crónica inespecífica, y se piensa que el sistema inmunitario tiene importante participación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En algunos estudios se ha informado una media de edad de 41.6 años para el inicio del padecimiento, con relación varón:mujer de 1.8:1. El inicio es agudo en 69% de los pacientes. Los datos clínicos más sobresalientes son cambios ungueales en 80% de los casos; participación de las mucosas en 36.6% (aunque no todos los estudios informan frecuencia tan alta); alopecia en 30%; zonas de piel normal en 14.4%, y "signo de la silla cubierta" en 5.5 por ciento de pacientes.

En los grupos etiológicos de lesión cutánea primaria por medicamentos y por enfermedades sistémicas es muy importante localizar y describir las lesiones previas al desarrollo de eritrodermia. Por ejemplo, una historia previa de lesiones en placa, rojizas y escamosas, en codos y rodillas despierta la sospecha de psoriasis. También es importante la exploración cuidadosa de la piel para detectar cambios del eritema y su vinculación con lesiones secundarias, como pústulas o erosiones. En la psoriasis pustular se observan lesiones migratorias eritematosas con pústulas superficiales.

La eritrodermia secundaria a patología cutánea es más frecuente por psoriasis o alguna forma de dermatitis (eccema). Cada dermatitis tiene sus formas propias, que pueden ser limitadas a la lesión inicial.

La eritrodermia por medicamentos (dermatitis exfoliativa) puede iniciar como erupción morbiliforme o presentarse como eritema difuso. La fiebre y la eosinofilia con frecuencia acompañan a la erupción y en ocasiones se relacionan con nefritis alérgica intersticial. El cuadro clínico en estos pacientes puede acompañarse de otros síntomas; p. ej., los anticonvulsivos pueden causar pseudolinfoma, y al alopurinol pueden vincularse hepatitis, sangrado de tubo digestivo y nefropatía.

La evolución de las lesiones comienza con formación de placas eritematosas que se extienden y generalizan con rapidez. La superficie es caliente, indurada, de color escar-

En los grupos etiológicos de lesión cutánea primaria por medicamentos y por enfermedades sistémicas es muy importante localizar y describir las lesiones previas al desarrollo de eritrodermia

La psoriasis es la enfermedad cutánea que ocasiona eritrodermia secundaria con mayor frecuencia

Cuadro 290-2. Medicamentos que pueden producir eritrodermia

Penicilinas
Sulfonamidas
Carbamacepina
Fenitoína
Sales de oro
Alopurinol
Captopril

lata, presenta edema y en ocasiones exudado. Después aparece descamación universal extensa, y es posible que ocurra pérdida de cabello y en ocasiones de las uñas. Tal vez haya prurito que se relaciona con la presencia de excoriación, formación de costras y liquenificación. Puede ocurrir infección secundaria, que en ocasiones produce exacerbación o perpetuación del cuadro (p. ej., infecciones por *S. aureus*).

Es probable que se afecten las conjuntivas y las vías aéreas superiores; en estas últimas, además de neumonía e insuficiencia cardíaca puede haber síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (cuya patogenia puede atribuirse a citocinas proinflamatorias).

Los pacientes con eritrodermia pueden cursar con linfadenopatía generalizada y a veces con hepatosplenomegalia.

El factor causal es muy importante en la evolución de la enfermedad, que puede tener curso benigno o maligno. En ocasiones el trastorno se prolonga por años, y en estos casos el pronóstico suele ser grave.

DATOS HISTOPATOLOGICOS

La biopsia de piel muestra la enfermedad subyacente, p. ej. psoriasis; sin embargo, se encuentran cambios como paraqueratosis y espongirosis que recuerdan al eccema. En la dermis pueden observarse edema, vasodilatación, infiltrado mononuclear e hiperqueratosis (más intensa cerca de los folículos pilosos). La prueba especial de inmunofluorescencia directa puede ayudar a establecer el diagnóstico; tal es el caso del penfigoide eritrodérmico, en el que se encuentran anticuerpos circulantes en la membrana basal de la piel.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Es importante realizar biopsia de la piel, así como estudios orientados a descartar neoplasia. Para diagnosticar la enfermedad causal pueden ser útiles la biometría hemática (anemia, eosinofilia), la química sanguínea, el examen general de orina, la velocidad de sedimentación globular, el frotis de sangre periférica, el aspirado de médula ósea (cuando el caso lo amerite) y la búsqueda de sangre oculta en heces.

Es importante realizar biopsia de la piel, así como estudios orientados a descartar neoplasia fundamental

COMPLICACIONES

En estudios de seguimiento de eritrodermia idiopática se ha encontrado que los pacientes con eritrodermia crónica idiopática persistente (que son un pequeño porcentaje) tienen alto riesgo de desarrollar linfoma de células T, lo que justifica una vigilancia prolongada.

La psoriasis eritrodérmica pustular se puede complicar con síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto.

Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran infecciones bacterianas agregadas (como *S. aureus*); su tratamiento es importante por las enterotoxinas, que son superantigénicas y pueden perpetuar los cuadros o exacerbarlos.

Determinar la causa desencadenante ayuda a iniciar el tratamiento de manera oportuna para evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los pacientes con eritrodermia crónica idiopática persistente (que son un pequeño porcentaje) tienen alto riesgo de desarrollar linfoma de células T

Determinar la causa desencadenante ayuda a iniciar el tratamiento de manera oportuna para evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes

TRATAMIENTO

En términos generales, se requiere hospitalizar a los pacientes para vigilar su equilibrio hidroelectrolítico y hemodinámico (sobre todo en ancianos). En algunos casos es importante vigilar la temperatura, por la gran extensión del trastorno. Los cuidados de la piel con remolinos de agua y compresas húmedas, aunados a desbridamiento de escamas, disminuyen la colonización bacteriana.

Es esencial el tratamiento etiológico de la enfermedad dermatológica o sistémica subyacente, como en el caso del linfoma, igual que la suspensión de fármacos cuando son los causantes del cuadro clínico.

Es esencial el tratamiento etiológico de la enfermedad dermatológica o sistémica subyacente, como en el caso de linfoma, igual que la suspensión de fármacos cuando son los causantes del cuadro clínico

Se deben emplear antibióticos sistémicos en caso de infección bacteriana agregada

Se deben emplear antibióticos sistémicos en caso de infección bacteriana agregada. Se pueden usar esteroides tópicos cuando no haya datos de infección en la piel; el empleo de esteroides sistémicos debe ser cuidadoso, ya que al suspenderlos puede exacerbarse la patología subyacente, como en el caso de psoriasis, y de preferencia deberán emplearse por corto tiempo. Los efectos benéficos de los esteroides son disminución de linfocitos y monocitos circulantes debido a su redistribución en los compartimientos linfoides, que los hace menos accesibles a la reacción inflamatoria e inmunitaria. La linfocitopenia inducida por corticosteroides es más intensa a expensas de los linfocitos T, en especial en algunas de sus subpoblaciones; por otro lado, estos fármacos producen neutrofilia por movilización de la reserva medular de estas células, lo que ocasiona incremento de su vida media y dificulta la libre migración de los neutrófilos fuera de la circulación, y por tanto su fácil acceso a los focos inflamatorios. Además, los corticosteroides provocan disminución de eosinófilos. En eritrodermia crónica no conviene emplear esteroides por tiempo prolongado, por lo que se recomienda utilizar ungüentos de alquitrán y luz ultravioleta.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Jackow CM, Cather JC, Hearne V, et al. Association of erythrodermic cutaneous T cell lymphoma, superantigen positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T cell receptor V beta gene expansion. *Blood* 1997;89(1):32-40.
- Odeh M. Exfoliative dermatitis associated with diltiazem. *J Clin Toxicol* 1997;35(1):101-4.
- Pal S, Haroon TS. Erythroderma: a clinic-etiological study of 90 cases. *Int J Dermatol* 1998;37(2):104-7.
- Rebuck JA, Rybak MJ, Ramos DP, Weingarten CM. Omeprazole induced exfoliative dermatitis. *Pharmacotherapy* 1998;18(4):877-9.
- Rietsema WJ. Fever, erythroderma, abdominal pain, and renal failure following initiation of indinavir therapy. *Clin Infect Dis* 1997;25(5):1268-9.
- Sadeh JS, Rudikoff D, Gordon ML, Bowden J, Goldman BD, Lebwohl M. Pustular and erythrodermic psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. *Arch Dermatol* 1997;133(6):747-50.
- Shelley WB, Shelley ED. Chronic erythroderma induced by beta-blocker (timolol maleate) eyedrops. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(5):799-800.
- Sigurdsson V, Toonstra J, van Vloten WA. Idiopathic erythroderma: a follow up study of 28 patients. *Dermatology* 1987;194(2):98-101.
- Tajima K, Sagae M, Yahagi A, et al. Scrotum exfoliative dermatitis with ulcers associated with treatment of acute promyelocytic leukemia with all trans retinoic acid. *Rinsho Ketsueki* 1998;39(1):48-52.

291 ■ Melanoma

Ma. del Carmen Cedillo Pérez

DEFINICIÓN

Es una neoplasia que se origina en los melanocitos y puede diseminarse por vía linfática o hematológica. Las metástasis más tempranas son a ganglios linfáticos regionales, y los sitios más comunes de diseminación hematológica son hígado, pulmón, hueso y cerebro.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El melanoma constituye 1 a 2% de todos los cánceres; predomina en el adulto y afecta ambos sexos por igual

Constituye 1 a 2 % de los cánceres, predomina en el adulto y afecta ambos sexos por igual. Su incidencia es mayor en sujetos de raza caucásica, en quienes las lesiones se distribuyen en toda la superficie corporal, en tanto que en sujetos de raza negra y

orientales se localizan en plantas de los pies, palmas de las manos, lecho ungueal y mucosas.

FACTORES DE RIESGO

Un factor de riesgo en la etiología del melanoma es la exposición al sol, sobre todo cuando el inicio es en edad temprana, cuando la exposición es excesiva, cuando aumenta la sensibilidad a los rayos ultravioleta y si hay antecedentes familiares de melanoma. Las lesiones precursoras desempeñan un papel fundamental, ya sea solas o en interacción con factores ambientales, como el nevo congénito gigante o displásico, o la presencia de numerosos nevos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay cuatro subtipos de melanoma: lentigo maligno, extensivo superficial, lentiginoso y nodular.

El melanoma lentigo maligno es más frecuente en ancianos. Aparece como lesión plana en superficies expuestas; crece en forma lenta hasta alcanzar un tamaño considerable. Su coloración es variable y presenta nódulos negros diseminados en la superficie.

El melanoma extensivo superficial comprende 70% de todos los melanomas. Es más pequeño que el precedente y su forma varía de plana a elevada. Por lo general es una lesión de bordes elevados con fase de crecimiento lateral que dura uno a siete años antes del desarrollo de ganglios. El color puede ser pardo, negro o rosado, e incluso hay lesiones despigmentadas.

El melanoma lentiginoso se observa en palmas de las manos, plantas de los pies, lechos ungueales y mucosas; es el más frecuente en sujetos de raza negra y orientales. Es similar al lentigo maligno, pero más agresivo. La lesión se caracteriza por crecimiento lateral; es macular, con bordes irregulares. Su color varía; no obstante, se considera una de las características más importantes para el diagnóstico clínico, igual que la irregularidad de sus bordes.

El melanoma nodular comprende 15% de todos los melanomas. Se desarrolla *de novo* y sin extensión lateral. Tiene color oscuro y forma de mora o placa; es elevado en toda su extensión y puede ser grande y polipode.

DIAGNOSTICO

La base fundamental para el diagnóstico es la biopsia excisional, incisional o por punción. Como es un problema importante en la práctica clínica, sobre todo para la detección oportuna y para establecer el tratamiento, debe considerarse la posibilidad de que todo tumor cutáneo pigmentado sea un melanoma.

El diagnóstico diferencial se hace con cualquier lesión pigmentada, desde la benigna hasta carcinoma basocelular pigmentado.

PRONOSTICO

El principal factor pronóstico del melanoma es la etapa de la enfermedad y el tiempo de presentación. La supervivencia a cinco años es de 85% en las etapas clínicas I y II (tumor primario); de 50% en la etapa clínica III (nódulos regionales palpables), que disminuye a 15 a 20% cuando hay más de cuatro nódulos tomados, y a menos de 5% en etapa IV (enfermedad diseminada).

TRATAMIENTO

El tratamiento del melanoma primario es la excisión quirúrgica, y el de la enfermedad metastásica es la intervención quirúrgica con radioterapia y quimioterapia.

La incidencia del melanoma es mayor en sujetos de raza caucásica, en quienes las lesiones se distribuyen en toda la superficie corporal, en tanto que en sujetos de raza negra y orientales se localizan en plantas de los pies, palmas de las manos, lecho ungueal y mucosas.

Hay cuatro subtipos de melanoma: melanoma lentigo maligno, melanoma extensivo superficial, melanoma lentiginoso y melanoma nodular.

El melanoma lentigo maligno es más frecuente en ancianos. Aparece como lesión plana en superficies expuestas; crece en forma lenta hasta alcanzar un tamaño considerable. Su coloración es variable y presenta nódulos negros diseminados en la superficie.

El melanoma extensivo superficial comprende 70% de todos los melanomas. Es más pequeño que el lentigo maligno y su forma varía de plana a elevada. Por lo general es una lesión de bordes elevados con fase de crecimiento lateral que dura uno a siete años antes del desarrollo de ganglios. El color puede ser pardo, negro, rosado e incluso hay lesiones despigmentadas.

El melanoma lentiginoso se observa en palmas de las manos, plantas de los pies, lechos ungueales y mucosas; es el más frecuente en sujetos de raza negra y orientales. Es similar al lentigo maligno, pero más agresivo.

La base diagnóstica se fundamenta en la biopsia excisional, incisional o por punción.

Hay otras alternativas de terapéutica auxiliar que complementan el tratamiento primario (además de radioterapia y quimioterapia), como inmunoterapia no específica (BCG), quimioterapia y terapia reguladora de genes, que mediante sustancias intermedias controlan la transcripción natural de genes codificadores de enzimas para la formación de melanina. Esos métodos son resultado de los avances en biología molecular e inmunología del melanoma.

PROFILAXIS

El reconocimiento diagnóstico y el tratamiento oportuno del melanoma han contribuido a disminuir los casos en los últimos decenios.

La detección temprana y la prevención de factores de riesgo son dos importantes estrategias, que incluyen: *a)* disminución de exposición al sol desde la niñez, ya que ésta afecta de manera directa el número de nuevos melanocitos que se desarrollarán en el adulto; *b)* bloqueadores químicos, de empleo muy extendido pero quizá no tan eficaz como se cree, ya que bloquean sólo los rayos ultravioleta B y no los A, que comprenden 90 a 95% de los rayos ultravioleta del espectro solar; *c)* educación del paciente para el autoexamen, sobre todo en aquellos con factores de riesgo adicionales; *d)* advertir el potencial maligno de las lesiones precursoras, y *e)* consulta médica tan frecuente como cada paciente lo requiera.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Kirkwoos JM. Systemic therapy of melanoma. *Curr Opin Oncol* 1994;6(2):204.
 Koh HK. Cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1991;325:171.
 Runkle GP. Malignant melanoma. *Am Fam Phys* 1994;49(1):91.

292 ■ Carcinoma basocelular

Ma. del Carmen Cedillo Pérez

DEFINICIÓN

El carcinoma basocelular es el tumor más común de la piel y afecta con mayor frecuencia a sujetos de piel clara

Este carcinoma aparece sobre todo en sujetos de edad avanzada y es más frecuente en varones

En personas jóvenes puede relacionarse con enfermedades genéticas, como xeroderma pigmentoso, síndrome de carcinomas basocelulares nevoides, albinismo, síndrome de Rasmussen y síndrome de rombo

El carcinoma basocelular de la piel, como su nombre lo indica, se origina en las células basales de la epidermis y sus apéndices. Es un tumor con crecimiento lento e invasión local, de baja malignidad y que rara vez produce metástasis.

Es la neoplasia más común de la piel; afecta con mayor frecuencia a sujetos de piel blanca, sobre todo varones adultos de edad avanzada. Cuando se presenta en personas jóvenes, puede relacionarse con enfermedades genéticas como xeroderma pigmentoso, síndrome de carcinomas basocelulares nevoides, albinismo, síndrome de Rasmussen y síndrome de rombo.

FACTORES DE RIESGO

La radiación ultravioleta es uno de los factores de riesgo más importantes de predisposición a cáncer de la piel. La probabilidad aumenta de manera directa con la exposición al sol y disminuye con el grado de pigmentación cutánea. Esta relación es menos directa en el carcinoma basocelular. En teoría, la pigmentación de los individuos de raza negra constituye una protección; sin embargo, este tipo de cáncer tiene mayor prevalencia de

la que se espera en áreas de la piel no expuestas, tanto en sujetos de raza negra como en individuos de raza caucásica, por lo que quizá tenga diferente patogenia.

La exposición al sol de tipo ocupacional tiene un riesgo relativo (no mayor de 2.0) y la exposición recreativa se ha estudiado poco; no obstante, siempre debe considerarse que hay personas más sensibles al sol. Entre los factores ambientales, el arsénico inorgánico es el carcinógeno más importante; la exposición puede ocurrir por medicamentos, insecticidas y agua de manantiales.

La exposición a rayos X por tratamiento u ocupacional predispone al carcinoma. Asimismo, la capacidad reducida para reparar la lesión del DNA inducida por radiación ultravioleta incrementa el riesgo e influye de manera directa en la patogenia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La localización más frecuente del carcinoma basocelular es en cabeza y cuello (en especial en la cara), y con menor frecuencia en tronco y extremidades. Hay cinco tipos de carcinoma basocelular; a saber: nóduloulcerativo, pigmentado, de tipo morfea, superficial de células basales y fibroepitelioma maligno (algunos autores describen este último como variante del carcinoma, en tanto que otros lo incluyen en la clasificación).

El nóduloulcerativo es el más común. Inicia como un pequeño nódulo perlado, liso, a veces con telangiectasias en la superficie; aumenta de tamaño en forma lenta y puede desarrollar ulceración central. El tumor puede contener cantidades variables de melanina. En ocasiones la superficie de las lesiones es áspera, hiperqueratósica o costrosa.

El pigmentado es un tumor que contiene grandes cantidades de melanina. El tipo morfea se manifiesta como una placa solitaria, plana o con leve hundimiento, indurada, blanquecina o amarillenta. Es la forma más agresiva y presenta recurrencia.

El superficial muestra una o varias placas eritematoescamosas de crecimiento lento que aparecen en el tronco, sobre todo con bordes lisos y poco elevados, y con centro atronco.

En el fibroepitelioma maligno las lesiones son únicas o múltiples y se presentan como papulonódulos sésiles en forma de cúpula. Se distribuyen en la porción inferior del tronco, región lumbosacra, ingle y genitales.

Es necesario señalar que los tumores pigmentados tienen el mismo potencial maligno que los basocelulares no pigmentados. El carcinoma basocelular casi nunca se origina en epitelio escamoso estratificado que no sea de piel; por ejemplo, no se observa en mucosa oral, anal o vaginal.

Las metástasis son raras. En algunos casos la velocidad de crecimiento es rápida y las lesiones pueden alcanzar gran tamaño. Su alta capacidad de destrucción local tiene consecuencias estéticas en el paciente.

La localización más frecuente del carcinoma basocelular es en cabeza y cuello (en especial en la cara), y con menor frecuencia en tronco y extremidades

Las metástasis son raras. En algunos casos la velocidad de crecimiento es rápida y las lesiones pueden alcanzar gran tamaño. Su alta capacidad de destrucción local tiene consecuencias estéticas en el paciente

DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia de la piel. Es esencial el reconocimiento de la variante clínica para proponer el tratamiento con base en factores de riesgo y características clínicas como tipo, dimensiones, localización anatómica, y edad y sexo del paciente.

El diagnóstico diferencial en las variantes nóduloulcerativa y pigmentada se hace con melanoma maligno, y en la superficial con dermatosis inflamatorias benignas, como ecema numular y psoriasis.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son lograr la curación con buenos resultados estéticos, para lo cual se utilizan excisión quirúrgica, electrodissección y raspado, cirugía de Mohs (controlada en forma microscópica) y terapéutica con radiación ionizante. Todas estas formas pueden tener éxito, y su elección depende de las características clínicas del caso. Los mejores resultados estéticos se obtienen con excisión quirúrgica, que es el

Los objetivos del tratamiento son lograr la curación con buenos resultados estéticos, para lo cual se utilizan excisión quirúrgica, electrodissección y raspado, cirugía de Mohs (controlada en forma microscópica) y terapéutica con radiación ionizante

tratamiento definitivo. La cirugía de Mohs se indica en carcinomas recurrentes y lesiones en pliegues. Recientemente se han utilizado otras formas de tratamiento, como quimioterapia tópica con 5-fluorouracilo para la variedad superficial e interferón intralesional. Las demás terapéuticas no ofrecen tan buenos resultados estéticos, además de ser menos definitivas en cuanto a la extirpación del tumor.

PROFILAXIS

Se recomienda evitar al máximo los factores relacionados con la carcinogenesis, como baños de sol, sobre todo en pacientes que estén en tratamiento, para evitar recidivas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Hacker SM. Basal cell carcinoma. Choosing the best method for a particular lesion. *Postgrad Med* 1993;93(8):101.
 Kuflik AS. Basal cell carcinoma. *Am F Physician* 1993;48(7): 1273.
 Pariser DM. Basal cell carcinoma: When to treat it yourself and when to refer. *Geriatrics* 1994;48(3):39.

293 ■ Carcinoma espinocelular

Ma. del Carmen Cedillo Pérez

DEFINICIÓN

El carcinoma espinocelular es un tumor de los queratinocitos epidérmicos con dos formas de presentación; esto es, intraepidérmica e invasora; esta última tiene características de tumor maligno con anaplasia, crecimiento rápido, invasión a tejidos locales y capacidad de producir metástasis hasta en 50% de los casos. Se dice que su grado de malignidad es intermedio entre el melanoma y el carcinoma basocelular.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El carcinoma espinocelular es el segundo tumor en frecuencia después del carcinoma basocelular; predomina en el sexo masculino a partir de los 50 años de edad. Igual que el carcinoma basocelular, es más frecuente en individuos de piel blanca, pero tiene relación más directa con exposición al sol

Es el segundo tumor en frecuencia después del carcinoma basocelular, con predominio en el sexo masculino a partir de los 50 años de edad. Igual que el carcinoma basocelular, es más frecuente en individuos de piel blanca, pero tiene relación más directa con exposición al sol durante periodos prolongados por ocupación, costumbres o lugar de residencia. Su mayor incidencia ocurre en Asia y África.

FACTORES DE RIESGO

Se consideran factores de riesgo los carcinógenos químicos, como arsénico e hidrocarburos orgánicos, así como exposición a rayos X. Se han estudiado ciertos oncogenes, como el virus del papiloma humano. El análisis de las lesiones sugiere que las infectadas con virus tipos 5 y 8 tienen alto riesgo de desarrollar carcinoma espinocelular, lo que establece una vinculación directa entre cáncer de piel y virus del papiloma humano.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de las lesiones se localizan en cabeza, cuello y extremidades superiores. Las características clínicas del carcinoma espinocelular varían ampliamente. Por lo común aparece como nódulo ulcerado o erosión superficial sobre la piel; puede presentarse también como pápula verrucosa o placa. Sus bordes son mal definidos e invaden estructuras profundas.

El carcinoma espinocelular intraepidérmico se inicia en la epidermis y puede permanecer ahí durante mucho tiempo, o bien extenderse hacia la dermis y producir metástasis a ganglios linfáticos regionales. El que ocurre *in situ* se genera en lesiones cutáneas preexistentes como cualquier tipo de queratosis.

El carcinoma invasor puede desarrollarse a partir de un carcinoma *in situ* o de una lesión premaligna, que puede resultar de daño solar (como la dermatosis actínica), queilitis actínica, leucoplaquia, queratosis por radiación, cicatrices, úlceras y fistulas crónicas. Las formas premalignas como queratosis actínica y carcinoma *in situ* se circunscriben a la epidermis. El potencial de generación maligna es más bajo cuando se trata de una sola lesión y el riesgo aumenta en presencia de numerosas lesiones.

Cuando el carcinoma espinocelular se presenta en la piel sin alteraciones se le llama *de novo*, y es rápidamente invasor y metastásico, igual que el originado en labio, pene, vulva y ano.

La mayor parte de las lesiones se localizan en cabeza, cuello y extremidades superiores

La queratosis actínica y el carcinoma *in situ* se circunscriben a la epidermis. El potencial de generación maligna es más bajo cuando se trata de una sola lesión y el riesgo aumenta en presencia de numerosas lesiones

DIAGNOSTICO

La detección temprana disminuye la morbilidad. El cuidado médico se inicia cuando se identifican los factores de riesgo, seguido del reconocimiento clínico de las lesiones de acuerdo con las características descritas. La biopsia con estudio histopatológico ofrece el diagnóstico definitivo.

La detección temprana disminuye la morbilidad. El cuidado médico se inicia cuando se identifican los factores de riesgo, seguido del reconocimiento clínico de las lesiones de acuerdo con las características descritas. La biopsia con estudio histopatológico ofrece el diagnóstico definitivo

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe hacerse de acuerdo con el tipo de lesión; las que se desarrollan en piel normal se confunden con carcinomas basocelulares y las de crecimiento rápido semejan enfermedades granulomatosas. Debe considerarse la posibilidad de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, que es posible observar en infecciones como micosis (entre las más frecuentes). La diferenciación más difícil es con el queratoacantoma.

PROFILAXIS

La mayor parte de los cánceres de la piel se relacionan con exposición a rayos ultravioleta; por ello, la incidencia disminuiría si, desde temprana edad, se educara al paciente en medidas preventivas, como disminución de la exposición a baños de sol por periodos prolongados, sobre todo a ciertas horas del día, en especial entre las 10 y las 14 horas. Es importante elaborar programas de salud para vigilar los efectos de la depleción de la capa atmosférica de ozono, que en los últimos dos decenios ha incrementado 8% la incidencia de carcinoma espinocelular en la población de raza caucásica. En la quimioprofilaxis se han utilizado retinoides sintéticos para el control de nuevas lesiones.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las lesiones premalignas y las lesiones *in situ* disminuye el riesgo de enfermedad invasiva. Depende del análisis de factores de riesgo que influyen en el comportamiento biológico de las lesiones, como localización, histopatología y condición clínica del paciente. En este tipo de cáncer, los métodos estándar con los que se obtienen buenos resultados son excisión quirúrgica, radioterapia y cirugía de Mohs. En tumores pequeños se utilizan criocirugía y electrodissección con raspado. Las metástasis

En este tipo de cáncer los métodos estándar con los que se obtienen buenos resultados son excisión quirúrgica, radioterapia y cirugía de Mohs. La criocirugía y la electrodissección con raspado se utilizan en tumores pequeños

ganglionares regionales se extirpan en forma quirúrgica cuando se intenta la curación del tumor. La radioterapia y la quimioterapia sistémica o regional son útiles como tratamiento paliativo.

LECTURAS RECOMENDADAS

McDonald CJ. Status of screening for skin cancer. *Cancer* 1993;72(3):1066.
Preston DS. Non-melanoma cancers of the skin. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1649.

294 ■ Sarcoma de Kaposi

Ma. del Carmen Cedillo Pérez

DEFINICIÓN Y EVOLUCIÓN NATURAL

La evolución natural de esta neoplasia es variable; puede producir la muerte a causa de enfermedad generalizada secundaria a disfunción de órganos vitales por crecimiento tumoral. Cuando hay afección en ganglios linfáticos, éstos crecen con rapidez, lo que se considera de mal pronóstico. Cuando las lesiones cutáneas son mínimas pueden permanecer estables por mucho tiempo, para después acelerar su crecimiento; se considera que esto es consecuencia de disfunción inmunitaria

El sarcoma de Kaposi se manifiesta con nódulos vasculares múltiples en la piel y otros órganos. La evolución natural de esta neoplasia es variable; puede producir la muerte a causa de enfermedad generalizada secundaria a disfunción de órganos vitales por crecimiento tumoral. Cuando hay afección en ganglios linfáticos, éstos crecen con rapidez, lo que se considera de mal pronóstico. Cuando las lesiones cutáneas son mínimas pueden permanecer por mucho tiempo estables, para después acelerar su crecimiento; se considera que esto es consecuencia de la disfunción inmunitaria y la variabilidad de la evolución, según el tipo de presentación del sarcoma de Kaposi.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Predomina en varones y su incidencia varía de acuerdo con la distribución geográfica. Se considera que la región endémica de este trastorno es África, donde afecta sobre todo a sujetos de raza negra, a diferencia de Estados Unidos y Europa. La edad de presentación en no africanos es a partir del quinto decenio de vida, en africanos a partir del primer decenio y en pacientes con SIDA a partir del tercer decenio; otra característica epidemiológica de este último grupo es la mayor frecuencia entre varones homosexuales y bisexuales.

ETIOLOGÍA

Se describe el sarcoma de Kaposi como un trastorno de etiología multifactorial, ya que incluye predisposición genética en la que se refiere la importancia del haplotipo DR5; participan también los factores geográficos descritos y la vinculación con trastornos inmunitarios

Se describe el sarcoma de Kaposi como un trastorno de etiología multifactorial, ya que incluye predisposición genética en la que se refiere la importancia del haplotipo DR5; participan también los factores geográficos descritos y la vinculación con trastornos inmunitarios, entre los que destacan liberación de factores angiogénicos a partir de la reacción de injerto contra huésped, y transformación maligna de un virus oncógeno según la relación serológica y bioquímica de citomegalovirus con sarcoma de Kaposi. Su vinculación con SIDA indica que la transmisión sexual es un cofactor en la patogenia de la enfermedad, y los estudios de cultivo celular refieren que las proteínas de VIH y factores de crecimiento estimulan su origen vascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se considera que la célula endotelial es la progenitora del sarcoma de Kaposi. Su distribución cutánea sigue el trayecto de las venas superficiales y puede ser simétrica.

Las características del sarcoma de Kaposi varían de acuerdo con el grupo de riesgo o factores epidemiológicos, lo cual conforma tres grupos cuyas variaciones clínicas se determinan por los factores del huésped y no muestran diferencias histopatológicas: el clásico, que se presenta en personas de edad avanzada europeas o de origen judío; el endémico, que se manifiesta en africanos, y el epidémico, asociado a pacientes con SIDA.

En el sarcoma clásico las lesiones son placas, nódulos o tumores de color rojo, púrpura o azul; con el tiempo cambian a color pardo y alcanzan hasta 10 cm de diámetro. En las lesiones pueden desarrollarse telangiectasias; la piel es normal, atrófica o ulcerada, con superficie verrucosa o fungosa. Es más frecuente en extremidades inferiores, pero aparece en cualquier superficie cutánea o afecta cualquier órgano de manera exclusiva.

El sarcoma endémico tiene cuatro subtipos: *a)* nodular, que es el más común, con respuesta variable al tratamiento; *b)* florido, de crecimiento rápido, ulcerado y hemorrágico; *c)* infiltrativo, que se limita a manos y pies, es profundamente invasor con destrucción de hueso adyacente, y *d)* linfadenopático, más frecuente en niños y jóvenes; su crecimiento es rápido en ganglios linfáticos afectados, con nódulos cutáneos o sin ellos.

En el sarcoma epidémico, a diferencia de las otras variedades, las lesiones (que pueden ser nódulos, máculas o placas de dimensión variable, múltiples y con pigmentación violácea) se diseminan ampliamente; por lo común afectan la mucosa oral o la anal, con compromiso ganglionar frecuente y mala respuesta al tratamiento. Además de las lesiones cutáneas se presentan otros síntomas, como dolor y edema por compromiso linfático de grado variable.

Como cualquier neoplasia, puede haber metástasis y afección visceral tumoral secundaria. Las lesiones a menudo se ulceran y muestran drenaje seroso e infección bacteriana secundaria.

Su vinculación con SIDA indica que la transmisión sexual es un cofactor en la patogenia de la enfermedad, y los estudios de cultivo celular refieren que las proteínas de VIH y los factores de crecimiento estimulan su origen vascular

Se distinguen tres tipos de sarcoma de Kaposi: el clásico, que se presenta en personas de edad avanzada europeas o de origen judío; el endémico, que se manifiesta en africanos, y el epidémico, asociado a pacientes con SIDA

DIAGNOSTICO

La sospecha clínica del diagnóstico se confirma mediante biopsia. Desde el punto de vista clínico, las lesiones se pueden confundir con melanoma, linfoma, granuloma piógeno y angiomas, entre los trastornos más frecuentes.

La sospecha diagnóstica se confirma por biopsia. Desde el punto de vista clínico, las lesiones se pueden confundir con melanoma, linfoma, granuloma piógeno y angiomas

TRATAMIENTO

Es importante considerar y valorar en cada individuo los riesgos y beneficios del tratamiento, pues si bien éste se basa en las características clínicas del tumor y en el estado clínico e inmunitario del paciente, no se ha demostrado que la terapéutica específica para sarcoma de Kaposi prolongue la supervivencia.

Para el tratamiento local se consideran la excisión quirúrgica, la crioterapia, el laser, la inyección intralesional con vinblastina y la radioterapia. El sarcoma de Kaposi clásico es muy sensible a la terapéutica local agresiva o a la sistémica con quimioterapia e interferón alfa (que pueden combinarse entre sí), y a tratamiento antiviral en casos relacionados con SIDA.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Krown SE. Sarcoma de Kaposi. Clin Méd Norteam 1992;1:221.
 Massod R. AIDS associated Kaposi's sarcoma pathogenesis, clinical features, and treatment, Curr Opin Oncol 1993;5:831.
 Tappero JW. Kaposi's sarcoma. J Ara Acad Dermatol 1993;28:371.

Sección XIX

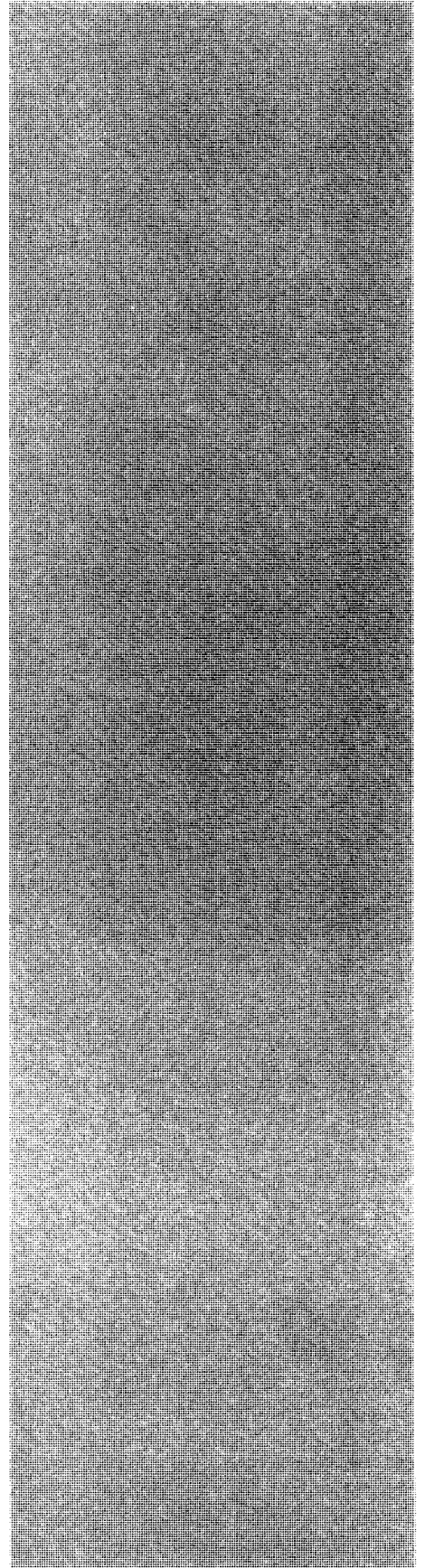
Enfermedades de los ojos

Director de área:
Rolando Heras Martini



295. UVEITIS
Rolando Heras Martini
296. CONJUNTIVITIS
Rolando Heras Martini
297. GLAUCOMA
Rolando Heras Martini

298. ENFERMEDAD VASCULAR
OCULAR
Rolando Heras Martini
299. CATARATAS
Rolando Heras Martini



295 - Uveítis

Rolando Heras Martini

DEFINICIÓN

La úvea es la túnica vascular del ojo; entre otras funciones se encarga de la nutrición de este órgano. Inicia con el iris, se transforma en cuerpo ciliar y continúa en el polo posterior como coroides. Estas tres estructuras tienen en común la colágena, los vasos y los pigmentos, pero se diferencian por su función y por la cantidad e importancia de los elementos que las componen; es difícil separarlas, ya que constituyen en realidad una sola capa. Por su composición, son terreno propicio para fenómenos inflamatorios e inmunitarios. La uveítis es la inflamación de cualquiera de esas estructuras.

La estructura de la úvea consta de iris, cuerpo ciliar y coroides

CLASIFICACIÓN

Las uveítis se clasifican de acuerdo con las estructuras que se afecten de manera predominante; esto es, en anteriores, intermedias, posteriores y panuveítis.

Las uveítis se clasifican en anteriores (iritis e iridociclitis), intermedias o periféricas, posteriores y panuveítis

Uveítis anteriores: iritis e iridociclitis

Gran parte de las manifestaciones clínicas dependen de irritación del nervio trigémino, de tal forma que los síntomas sobresalientes de estos cuadros de ojo rojo son dolor, lagrimeo, fotofobia y congestión ciliar (perilímbica) en ausencia de secreción. La presencia de secreción y miosis pupilar ayuda a diferenciar conjuntivitis de glaucoma agudo. Puede haber visión borrosa, la cual depende de opacidad de los medios líquidos en el humor acuoso ocasionada por: a) depósitos retroqueratinicos (restos celulares en la cara posterior corneal) o celularidad; b) proteínas, o c) las dos condiciones anteriores debidas a aumento de permeabilidad vascular y salida de elementos formes a la cámara anterior. Cuando hay inflamación ciliar puede ocurrir celularidad a nivel del tercio anterior del cuerpo vitreo. El paciente describe visión de "moscas volantes" que hace sospechar la presencia de la inflamación. Estas alteraciones son indetectables a simple vista y se requiere lámpara de hendidura para su diagnóstico.

Uveítis intermedias o periféricas

Se afecta la retina anterior (periférica) y la porción (*pars*) plana del cuerpo ciliar. Las manifestaciones de dolor, fotofobia o enrojecimiento son menores. Se caracteriza por celularidad del tercio anterior y medio del cuerpo vitreo (miodesopsias) y cierto grado de edema macular. La baja visión es el síntoma predominante, y un signo común son los "copos de nieve" a nivel de la porción plana. Para observar estos dos últimos fenómenos se requiere oftalmoscopia directa y buena dilatación pupilar.

Uveítis posteriores

Los síntomas principales de uveítis posterior son disminución de la visión y miodesopsias; la causa más frecuente en México es la toxoplasmosis ocular

Pueden ser localizadas o difusas. La lesión predomina en coroides, retina o en ambas. Casi siempre se afecta el cuerpo vitreo. Los síntomas principales son disminución de la visión y miodesopsias (visión de cuerpos flotantes en el cuerpo vitreo). La causa más frecuente en México es la toxoplasmosis ocular.

Panuveítis

También se denomina endoftalmitis. Es una inflamación que abarca todo el aparato uveal. Pueden aparecer en el ojo casi todas las manifestaciones descritas. Suele presentarse después de traumatismo e intervención quirúrgica, así como en pacientes inmunodeficientes. La detección temprana es de máxima importancia, ya que el pronóstico suele ser muy malo para la visión.

ETIOLOGÍA

Causas endógenas

Las causas pueden ser: *a)* inmunitarias, que incluyen iridociclitis inducidas por el cristalino y oftalmía simpática; *b)* sistémicas, relacionadas con enfermedades de la colágena, enfermedad de Reiter, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, sarcoidosis y enfermedades vasculares; *c)* neoplásicas, sarcoma de células reticulares y linfoma, y *d)* varios síndromes pigmentarios y heterocromía de Fuchs.

Causas exógenas

Las causas de uveítis son endógenas (inmunitarias, sistémicas, vasculares, neoplásicas y de otro tipo) y exógenas (infecciosas y no infecciosas)

Son de dos tipos: *a)* infecciosas, debidas a bacterias, hongos, virus o parásitos; incluyen tuberculosis, sífilis, virus del herpes, citomegalovirus, histoplasmosis, oncocercosis y toxocariasis, y *b)* no infecciosas, es decir, traumatismos, incluso por intervenciones quirúrgicas.

COMPLICACIONES

Las consecuencias de la inflamación son más graves para la función del ojo que la enfermedad misma. Las principales son sinequias (iris-córnea o iris-cristalino), que pueden ocasionar glaucoma, cataratas secundarias, organización del cuerpo vitreo con formación de tendones fibrinosos, tracción de retina que puede producir desprendimiento de la misma y, en forma crónica, edema macular que puede generar disminución visual irreversible.

TRATAMIENTO

La uveítis se trata con midriáticos y ciclopléjicos, corticosteroides locales, analgésicos y de manera etiológica

El tratamiento es inespecífico y con él se intenta evitar complicaciones y disminuir los síntomas. Incluye el uso de midriáticos y ciclopléjicos (fenilefrina a 10%, atropina a 1 %, homatropina a 2%, tropicamida a 1 %) en casos de iritis o iridociclitis para evitar la formación de sinequias y relajar el cuerpo ciliar. Los corticosteroides locales son útiles en cuadros de uveítis anteriores, y los sistémicos o por inyección paraocular en cuadros de uveítis intermedia o posterior. Los analgésicos sirven para mitigar el dolor; se usan hipotensores oculares cuando la uveítis cursa con hipertensión ocular. El tratamiento es específico después de que se confirma la causa del cuadro uveal.

296 ■ Conjuntivitis

Rolando Heras Martini

DEFINICIÓN

El término conjuntivitis se refiere al estado de inflamación de la conjuntiva, que puede establecerse mediante una gran variedad de estímulos. En la mayor parte de los casos es trivial y autolimitada; sin embargo, puede originar graves problemas si destruye tejido superficial en forma perdurable. La presentación puede ser aguda, subaguda o crónica, y sus causas más comunes son bacterianas, virales, por clamidias, alérgicas, irritaciones ambientales y síndromes mucocutáneos.

La presentación puede ser aguda, subaguda o crónica y sus causas más comunes son bacterianas, virales, por clamidias, alérgicas, irritaciones ambientales y síndromes mucocutáneos

CONJUNTIVITIS BACTERIANAS

Causas

Las conjuntivitis bacterianas pueden ocurrir por contacto mano-ojo, descompensación de la flora normal, factores extrínsecos, reflujo de gérmenes patógenos por vía retrógrada a través de los conductos lagrimales, y por inoculación de sustancias ambientales contaminadas, como polvo y partículas. Cualquiera que sea la causa, las fuerzas mecánicas y bacteriostáticas del parpadeo y la lágrima son insuficientes para controlar el crecimiento de microorganismos.

Manifestaciones clínicas

El cuadro incluye ojo rojo, sensación de cuerpo extraño y secreción verdosa amarillenta o incluso purulenta que se acumula en las noches por ausencia de parpadeo, y finalmente párpados adheridos. Dicha secreción es más característica de infecciones bacterianas, en comparación con escasa o nula secreción por infecciones virales, *Chlamydia* o casos subagudos o crónicos.

Los gérmenes más frecuentes son estafilococos (en especial *Staphylococcus aureus*, que causa más de 50% de las infecciones), seguidos de múltiples bacterias grampositivas y gramnegativas. Las variaciones dependen del grupo de edad y las condiciones climáticas y sociales de la región en que se presentan. Todos producen cuadros más o menos característicos; su evolución por lo general es limitada y algunos tienden a perdurar e infectar glándulas del borde palpebral.

Las manifestaciones clínicas de la conjuntivitis bacteriana son sensación de cuerpo extraño y secreción verdosa amarillenta e incluso purulenta

Tratamiento

Se orienta a disminuir síntomas y acortar el periodo de recuperación mediante la erradicación de patógenos causales. Se utilizan antibióticos locales en presentación de colirios oftálmicos, como cloranfenicol, sulfacetamida, gentamicina, tobramicina, neomicina, polimixina, tetraciclina o norfloxacin; la dosis en cuadros agudos es de una gota cada dos horas durante el día, y en los subagudos de una gota tres a cuatro veces al día. Por la noche se puede aplicar el mismo antibiótico en ungüento en el fondo del saco inferior; éste tarda más tiempo en disolverse en la lágrima, su eliminación es más lenta y la exposición a los gérmenes más prolongada.

Se recomiendan lavados oculares con agua hervida dos o tres veces al día; tienen limitada acción terapéutica, aunque eliminan las secreciones acumuladas y disminuyen la acidez superficial debida a infecciones bacterianas hasta lograr un pH lagrimal (7.4) cercano al idóneo. Este esquema terapéutico combinado se aplica durante siete a diez

La concentración terapéutica que se obtiene con una sola gota de antibiótico local supera de manera significativa la alcanzada por vía sistémica

días, los síntomas deben ceder en tres a cinco días, y la mayor parte de las infecciones desaparecen de manera completa. Los antibióticos sistémicos son ineficaces, excepto en casos de conjuntivitis por *Chlamydia* y gonocócicas. La concentración terapéutica que se obtiene con una sola gota de antibiótico local supera en forma significativa la alcanzada por vía sistémica. Los cultivos para este tipo de infecciones son innecesarios, ya que la terapéutica elimina todos los gérmenes patógenos, sin importar el antibiótico usado, y sólo deben emplearse en casos reactivos complicados y a veces en infecciones crónicas.

Complicaciones

La complicación más común es la tendencia a la cronicidad por tratamientos insuficientes, resistencia a antibióticos y la habilidad de algunos microorganismos para colonizar el borde palpebral y las glándulas de Meibomio

La complicación más común es la tendencia a la cronicidad por tratamientos insuficientes, resistencia a antibióticos y la habilidad de algunos microorganismos (*S. aureus*, *Moraxella* y *S. epidermidis*) para colonizar el borde palpebral y las glándulas de Meibomio. El paciente presenta lo que se conoce como blefaroconjuntivitis, que comprende enrojecimiento del borde palpebral, escasa secreción entre las pestañas y poca descamación de la raíz con apariencia de caspa (blefaritis escamosa); los microorganismos sobreviven en estados saprofiticos y producen mínimas molestias. Algunas veces los orificios de salida de las glándulas de Meibomio se obstruyen y originan orzuelos, infección que aparece como absceso localizado en el borde palpebral. La terapéutica comprende erradicación del microorganismo en episodios agudos o subagudos con los antibióticos locales ya señalados y limpieza enérgica de la raíz de las pestañas con un hisopo humedecido. A veces se requiere aplicar corticosteroides oftálmicos en el borde palpebral para disminuir la reacción inflamatoria, siempre por periodos cortos y bajo vigilancia.

CONJUNTIVITIS VIRALES

Definición y patogenia

La afección conjuntival en las enfermedades exantemáticas ocurre por vía sistémica; se presenta ojo rojo, sensación de cuerpo extraño, abundante lagrimeo y escasa secreción

Las conjuntivitis virales son menos frecuentes y comprenden los cuadros exantemáticos sistémicos y los que afectan de manera primaria al ojo. En las enfermedades exantemáticas (sarampión, rubéola, mononucleosis, exantema súbito, etc.), la afección conjuntival ocurre por vía sistémica; se presenta ojo rojo, sensación de cuerpo extraño, abundante lagrimeo y escasa secreción, pero en general estos síntomas pasan inadvertidos dentro del espectro general de la enfermedad. Los cuadros conjuntivales o queratoconjuntivales primarios ocurren por contacto directo; casi siempre son floridos y la mayor parte se deben a adenovirus de diferentes tipos. Los cuadros herpéticos se vuelven más evidentes por la afección palpebral y porque afectan a la córnea. Además de los síntomas ya mencionados, en la exploración se encuentra edema acentuado en el fondo de saco inferior, de aspecto granular, que corresponde a folículos linfoides apenas visibles con lámpara de mano. No es raro que se acompañe de linfadenopatía local preauricular o cervical del lado del ojo afectado. En ocasiones, la visión disminuye con halos leves alrededor de las luces por la presencia de infiltrados inmunitarios debajo del epitelio corneal, indistinguibles a la exploración simple. Estos infiltrados tienden a disiparse cuando desaparece el cuadro infeccioso.

Tratamiento

Las conjuntivitis virales son entidades autolimitadas que se resuelven de manera espontánea en unas dos semanas. Su tratamiento es de apoyo, ya que no hay medicamentos que eliminen las partículas virales sin resultar tóxicos para la superficie ocular. La terapéutica de sostén incluye lavados oculares, vasoconstrictores locales y por las noches antibióticos en ungüento, para evitar infecciones agregadas. Pueden requerirse corticosteroides tópicos para tratar los infiltrados corneales.

CONJUNTIVITIS GONOCOCICA

Suele adquirirse por contacto con secreciones genitales contaminadas y se manifiesta por exudado purulento abundante. Es una urgencia oftalmológica, ya que la afección corneal puede originar perforación. El diagnóstico debe confirmarse con frotis teñidos y cultivo de exudado. Si la córnea no está comprometida, basta con una sola dosis de 1 g de ceftriaxona por vía intramuscular; en caso de afección corneal se requerirán 1 a 2 g/día durante cinco días. También pueden utilizarse antibióticos tópicos como eritromicina y bacitracina. En estos pacientes deben considerarse otras infecciones de transmisión sexual, incluso clamidiosis, sífilis e infección por VIH.

CONJUNTIVITIS POR *CHLAMYDIA*

Hay dos tipos de conjuntivitis por *Chlamydia*: a) conjuntivitis de inclusión, es decir, infección por *Chlamydia* tipos D a K, que en condiciones regulares invaden el aparato genital, y b) tracoma debido a *Chlamydia trachomatis* tipos A, B y C, el cual se presenta en forma endémica en algunas regiones geográficas, tiende a la cronicidad y eventualmente puede ocasionar ceguera.

La conjuntivitis por *Chlamydia* se divide en conjuntivitis de inclusión (tipos D a K) y tracoma

Conjuntivitis de inclusión

Puede ocurrir en recién nacidos por infección a través del conducto del parto, y en el adulto por contacto directo genitales-mano-ojo. Se considera que uno de cada 300 sujetos con afección genital puede desarrollar conjuntivitis de inclusión.

En el adulto ocurre con mayor frecuencia en jóvenes sexualmente activos. Los datos clínicos son ojo rojo de aparición súbita, por lo general unilateral, y ausencia o vaguedad de síntomas genitales. El diagnóstico se sospecha por ausencia de respuesta al tratamiento y tendencia a la cronicidad, y se confirma mediante pruebas de inmunofluorescencia directa o cultivo de secreción ocular.

El tratamiento incluye tetraciclinas locales tres a cuatro veces al día durante un periodo mínimo de tres semanas, o eritromicina local cuatro veces al día durante el mismo periodo, en combinación con vasoconstrictores y lavados. Por la frecuencia de afección genital debe administrarse tratamiento sistémico, tanto al paciente como a su pareja sexual, con tetraciclina o eritromicina, 500 mg cuatro veces al día durante 21 días.

Tracoma

Es una entidad clínica bien definida que se presenta en zonas endémicas de población desprotegida con hábitos de higiene deficientes. En México se encuentra limitado a la zona de los Altos de Chiapas (específicamente la región Chamula) y el noroeste del país, entre los indios seris.

Es una infección crónica y recurrente de la conjuntiva que induce la formación de folículos en el tarso superior, los cuales se transforman en abscesos y luego cicatrizan. Produce erosión continua sobre la superficie corneal, que se ulcera, cicatriza y vasculariza (pannus); el tarso se necrosa y desaparece, lo que produce inversión del borde palpebral (entropión); las pestañas entran en contacto con la córnea y se genera un círculo vicioso que conduce a la formación de epidermis de la córnea, y como última consecuencia a ceguera.

El diagnóstico se establece mediante raspados conjuntivales teñidos con yodo o tinción de Giemsa. Sin esperar la confirmación diagnóstica, el tratamiento se inicia con eritromicina o tetraciclina oral, 500 mg tres veces al día, o doxiciclina, 100 mg dos veces al día durante tres a cinco semanas (no se requiere tratamiento con antibióticos tópicos). El tratamiento quirúrgico incluye corrección de las deformaciones del párpado y trasplante corneal. La Secretaría de Salud de México mantiene campañas permanentes de atención a las poblaciones afectadas, por lo que es excepcional encontrar estadios terminales.

CONJUNTIVITIS ALÉRGICAS

En la conjuntivitis alérgica deben identificarse y evitarse los alérgenos específicos

En la conjuntiva pueden ocurrir fenómenos alérgicos por una mucosa previamente sensibilizada a la exposición de un alérgeno. Los más notorios son conjuntivitis primaveral, conjuntivitis por fiebre del heno y, con menor frecuencia, conjuntivitis por aplicación local de sustancias (dermatconjuntivitis alérgicas).

Conjuntivitis primaveral

Es la inflamación crónica y recurrente de la conjuntiva tarsal superior. Se presenta en temporadas cálidas, aunque en países como México puede observarse a lo largo de todo el año. Se atribuye a pólenes, subproductos hormonales y radiaciones solares. No es raro encontrar antecedentes de atopias familiares.

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se manifiesta por aparición de formaciones papilares sobre la superficie tarsal superior. Esto se debe a edema crónico de la conjuntiva, la cual se edematiza al tener adherencias firmes con las capas profundas y forma excrecencias que alcanzan tamaños notables

El cuadro se inicia entre los cinco y los ocho años de edad, rara vez persiste después de los 15 años y es más común en varones. Desde el punto de vista clínico se manifiesta por aparición de formaciones papilares sobre la superficie tarsal superior. Esto se debe a edema crónico de la conjuntiva, la cual se edematiza al tener adherencias firmes con las capas profundas y forma excrecencias que alcanzan tamaños notables (papilas gigantes) con aspecto adoquinado a la superficie. Al tratar de retirarlas aparece una secreción hialina muy filamentosa. Los síntomas son prurito intenso, sensación de cuerpo extraño, fotofobia y lagrimeo.

En afecciones alérgicas leves a moderadamente intensas se recomienda terapéutica con antialérgicos tópicos, como lodoxamida a 0.1% o cromoglicato disódico a 0.4% (estabilizadores de la célula cebada) cada cuatro horas durante el día; puede combinarse con lavados oculares y vasoconstrictores locales (fenilefrina, nafazolina, tetrahidrazolina, oximetazolina). Los cuadros intensos pueden mejorar con corticosteroides locales, siempre bajo estricta vigilancia.

Conjuntivitis por fiebre de heno

Comprende una serie de cuadros alérgicos más o menos súbitos con aparición de edema acentuado de la conjuntiva bulbar, escasos síntomas de lagrimeo, ojo rojo y prurito moderado a intenso. Minutos después de su presentación, el cuadro empieza a disminuir en forma lenta. Ocurre a cualquier edad, pero es más frecuente en niños, sobre todo con atopias. La terapéutica es sintomática; se pueden utilizar compresas húmedas y frías, vasoconstrictores locales, cromoglicato disódico y, en los casos reactivos, corticosteroides locales.

Dermatoconjuntivitis alérgicas

El uso de cosméticos, colirios o ungüentos automedicados puede desencadenar hipersensibilidad

El uso de cosméticos, colirios o ungüentos automedicados puede desencadenar hipersensibilidad. El cuadro se caracteriza por ojo rojo; predominan los síntomas cutaneopalpebrales que se tornan hiperémicos, con eccema, prurito y edema de la región. El tratamiento consiste en suspender el contacto con las sustancias causantes y usar antihistamínicos locales.

QUERATOCONJUNTIVITIS SECA

Es un trastorno común, en particular en mujeres de edad avanzada. Hay una gran variedad de factores que predisponen a resequedad ocular: *a)* hipofunción lagrimal por vejez, trastornos hereditarios, enfermedades sistémicas (síndrome de Sjögren, artritis reumatoidea u otros padecimientos autoinmunitarios), medicamentos y factores ambientales (clima seco, viento); *b)* anomalías del componente lipídico de la película de lágrimas, y *c)* deficiencia de mucina por desnutrición, infección, quemaduras o medicamentos.

El cuadro se caracteriza por resequedad, enrojecimiento, prurito ocular, fotofobia y con frecuencia secreción excesiva de moco. El examen macroscópico no muestra anormalidad alguna. En el estudio con lámpara de hendidura se encuentran anomalías sutiles de la estabilidad de la película de lágrimas; en casos graves hay infección conjuntival, pérdida del lustre corneal y queratitis epitelial.

El tratamiento depende de la causa. Las gotas sustitutivas (lágrimas artificiales) constituyen el principal tratamiento; en casos graves deben instilarse cada 30 a 60 minutos, y en casos leves es suficiente aplicarlas tres a cuatro veces al día. Los inconvenientes de estas gotas son su corta duración e hipersensibilidad al conservador; esto último debe evitarse mediante el empleo de lágrimas sin conservadores. Hay tres grupos de lágrimas artificiales: a) derivados de la celulosa; b) alcohol polivinílico, y c) mucomiméticos. Si el moco es tenaz, los agentes mucolíticos (acetilcisteína a 5%, seis veces al día) pueden proporcionar cierto alivio. Antes de acostarse, los pacientes pueden utilizar ungüentos a base de aceite mineral con vaselina.

Hay tres grupos de lágrimas artificiales: derivados de la celulosa; alcohol polivinílico y mucomiméticos

SÍNDROMES MUCOCUTANEOS

El eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson) afecta la superficie ocular y puede provocar ceguera funcional. El cuadro agudo es de conjuntivitis ulcerativa dolorosa con secreción adherida a planos profundos, semejante a membranas que sangran al desprenderlas. En la fase crónica ocurre cicatrización que tiende a adherir las dos caras conjuntivales, lo que origina un simbléfaron. El tratamiento de la forma aguda es instilación de corticosteroides locales y lavados oculares, sin ocluir los párpados.

Debe sospecharse pénfigo mucoso benigno o pénfigo ocular en pacientes mayores de 60 años de edad con cuadros leves de conjuntivitis crónicas, cuando en la exploración se observe simbléfaron; el tratamiento comprende lágrimas artificiales e inmunosupresores sistémicos.

297 ■ Glaucoma

Rolando Heras Martini

DEFINICIÓN

El ojo humano requiere presión interna que impida el colapso de las paredes por presiones externas, ejercidas sobre todo por los músculos extraoculares, así como para una correcta perfusión de los tejidos; lo anterior se logra mediante regulación intrínseca del humor acuoso que balancea la cantidad producida contra la absorbida de este líquido, el cual se produce en el cuerpo ciliar y se acumula en la cámara posterior para pasar entre el iris y el cristalino, y llegar a la cámara anterior; en el ángulo iridoesclerocorneal se absorbe y pasa por el conducto de Schlemm a la circulación venosa del ojo.

La cantidad producida de líquido es más o menos constante, pero la capacidad de filtración depende de la constitución histológica y anatómica; el ángulo de la cámara anterior puede ser cerrado o abierto, de acuerdo con la disposición anatómica del diafragma iridocristalino. Cuando la filtración disminuye, la presión intraocular aumenta y se produce glaucoma. La presión intraocular normal es de 10 a 20 mmHg; cuando se mantiene en cifras mayores de 21 mmHg de manera constante puede dañar el nervio óptico y conducir a ceguera (el glaucoma es la tercera causa de ceguera).

La presión intraocular normal del glaucoma es de 10 a 20 mmHg; cuando se mantiene en cifras mayores de 21 mmHg de manera constante puede dañar el nervio óptico y conducir a ceguera

CLASIFICACIÓN

Glaucoma crónico de ángulo abierto

Es el más frecuente, ya que comprende casi 90% de los glaucomas. Se presenta de manera característica sin síntomas a partir de los 40 años de edad, con aumento moderado de la tensión intraocular, pérdida gradual de la visión periférica y excavación del nervio óptico. Se trata de un glaucoma primario sin causa aparente. Casi nunca hay alteraciones anatómicas en el ángulo. La enfermedad es bilateral y genéticamente determinada, multifactorial, sin patrón hereditario claro.

La terapéutica se orienta a disminuir la tensión intraocular mediante el uso de medicamentos, como bloqueadores beta, mióticos y epinefrínicos de aplicación local. Si la presión no disminuye pueden administrarse inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. Las posibilidades quirúrgicas son: *a)* aplicación de laser de argón a la malla trabecular (trabeculoplastia), o *b)* lo clásico; es decir, la trabeculectomía, que consiste en una fistula permanente que permite la salida del humor acuoso.

Como medida preventiva, en todas las personas mayores de 40 años de edad se debe efectuar examen tonométrico periódicamente; si hay antecedentes familiares de glaucoma, la revisión se hace cada año. Todo paciente con glaucoma sometido a tratamiento médico debe controlar su presión en forma periódica y apegarse a la terapéutica farmacológica.

Glaucoma de ángulo cerrado

Ocurre principalmente en 10 a 20% de los casos de glaucoma. Tiene dos modalidades: *a)* glaucoma agudo de ángulo cerrado, y *b)* glaucoma crónico de ángulo cerrado.

En el primer caso se cierra un ángulo de la cámara anterior, y la pupila y el cristalino entran en contacto, lo que impide que el humor acuoso pase de la cámara posterior a la anterior; el líquido se acumula por detrás del iris y el ángulo se cierra. La tensión intraocular aumenta y da lugar a una urgencia oftalmológica, que puede agravarse a causa de dilatación pupilar, como ocurre en lugares oscuros, en estados de estrés (por aumento de la adrenalina circulante) o por midriasis farmacológica debida a exámenes oftalmológicos, o incidentalmente por anticolinérgicos sistémicos (como atropina en medicación preanestésica). También puede ser secundario a uveítis anterior de larga evolución o luxación del cristalino.

El cuadro clínico por lo general es unilateral, con dolor intenso, ojo rojo, lagrimeo, fotofobia, visión de halos de colores y síntomas vagales con náuseas y vómitos. En la inspección, el ojo se encuentra hiperémico con vasos que rodean la córnea, la cual es edematosa y tiene aspecto grisáceo. La pupila se dilata en forma moderada y carece de reactividad a la luz. En la gonioscopia (examen del ángulo con la lente de tres espejos de Goldmann) se observa el iris periférico en contacto con la córnea (ángulo cerrado con sinequias anteriores), o abombamiento que impide el paso del humor acuoso a través de la trabécula (ángulo estrecho sin sinequias). La tensión ocular se eleva; si sobrepasa los 50 mmHg puede ocluirse la arteria central de la retina con pérdida abrupta y permanente de la visión. El glaucoma agudo debe diferenciarse de conjuntivitis, uveítis agudas y trastornos corneales.

El tratamiento médico consiste en la administración de agentes hiperosmóticos, como manitol (1 a 2 g/kg por vía parenteral), y aplicación local de pilocarpina a 2% (una gota cada cinco minutos durante 30 minutos, y una gota en el ojo contralateral si también tiene ángulo estrecho). Se administran bloqueadores beta locales y apraclonidina.

La terapéutica definitiva es la iridectomía, que puede ser quirúrgica, con laser de argón o con yag laser, con la cual se logra el paso ininterrumpido de humor acuoso a la cámara anterior. También debe realizarse iridectomía profiláctica en el ojo contralateral.

El glaucoma crónico de ángulo cerrado no es muy frecuente y se caracteriza por cuadros subclínicos repetidos de estrechez angular. En ocasiones el paciente se queja de visión borrosa en las noches (cuando la pupila se dilata y ocluye más el ángulo) y halos de colores. La tensión intraocular puede ser normal entre los accesos, pero hay daño

El glaucoma agudo debe diferenciarse de conjuntivitis, uveítis agudas y trastornos corneales

El tratamiento médico del glaucoma agudo consiste en administración de agentes hiperosmóticos, como manitol, y aplicación local de pilocarpina a 2%. Se administran bloqueadores beta locales y apraclonidina

progresivo campimétrico y excavación aumentada. El tratamiento consiste en iridectomía periférica en ambos ojos y seguimiento sistemático de las tonometrías.

TRATAMIENTO

Bloqueadores beta

Por su eficacia y bajo costo son los fármacos de primera elección. El timolol a 0.25 a 0.50%, en dosis de una gota cada 12 horas, disminuye la producción de humor acuoso y por ende la presión intraocular; se debe evitar en pacientes con enfermedades reactivas pulmonares o insuficiencia cardíaca, o utilizar un bloqueador selectivo de los receptores beta-1, como metoprolol, levobunolol o betaxolol.

Los bloqueadores beta son los fármacos de primera elección por su eficacia y bajo costo

Mióticos

Suele aplicarse pilocarpina a 2 a 4% cada seis horas cuando se requiere tratamiento adicional a un bloqueador beta o epinefrínico. Al producirse miosis y constricción del músculo ciliar puede ocurrir miopía, dolor en el área supraciliar y en ocasiones congestión ocular. Sus efectos sistémicos son raros, es económica, y relativamente inocua y eficaz.

Epinefrínicos

El profármaco es la dipivalilepinefrina, que dentro del ojo se convierte en epinefrina y reduce la producción de humor acuoso en el epitelio ciliar. Se utiliza dos veces al día, sola o en combinación con betaxolol. Sus efectos locales secundarios son ardor e hiperemia conjuntival; también pueden provocar hipertensión arterial, taquicardia y arritmias. Está contraindicada en el glaucoma de ángulo cerrado.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Cuando no se obtienen las presiones oculares requeridas o empeora el estado glaucomatoso, se puede agregar acetazolamida, diurético que disminuye la presión intraocular, en dosis de 250 mg tres a cuatro veces al día en el adulto. Este fármaco puede provocar hipopotasemia y acidosis metabólica, y requiere de suplementos de potasio. Otros efectos son gastritis, cristaluria, cálculos renales, astenia, anorexia, depresión y confusión. No debe administrarse por más de seis meses.

298 ■ Enfermedad vascular ocular

Rolando Heras Martini

ENFERMEDAD HIPERTENSIVA RETINIANA

Definición

La retinopatía hipertensiva engloba los cambios que ocurren en vasos, retina y nervio óptico a causa de hipertensión arterial aguda o crónica. Se divide en tres niveles: a)

angiopatía, cuando los cambios ocurren de manera exclusiva en los vasos; b) retinopatía, cuando las transformaciones vasculares producen lesiones en la retina, y c) neurorretinopatía, en la que además se afecta la papila o cabeza del nervio óptico.

Patogenia

La enfermedad hipertensiva retiniana se clasifica en angiopatía (angiotónica, angiosplástica y angioesclerosa), retinopatía y neurorretinopatía

La angiopatía presenta tres modalidades que dependen del tiempo y gravedad de la hipertensión; a saber:

- a. En la angiopatía angiotónica hay estrechamiento uniforme de las arteriolas en pacientes con hipertensión de poco tiempo de evolución y escasa actividad. En la fundoscopia, que evalúa el estrechamiento de las arteriolas, se encuentra relación arteria:vena de un tercio (lo normal es que el calibre de la arteriola equivalga a dos tercios del diámetro de la vénula).
- b. En la angiopatía angioespástica hay zonas de constricción focal que pueden recuperar después su calibre. Esto es característico de la hipertensión reciente y se puede revertir con control de la hipertensión.
- c. En la angiopatía angioesclerótica la hipertensión arterial es antigua y produce cambios permanentes en la pared vascular. Estos cambios también se pueden observar en el proceso de envejecimiento, por lo que el médico debe ser cuidadoso al evaluar el fondo de ojo de un paciente hipertenso de edad avanzada. Hay aumento de la banda arterial refleja o brillo arterial por incremento de grosor de la arteriola, y alteraciones de los cruces arteriovenosos, que se deben evaluar en vasos de segundo o tercer orden y no en las gruesas ramas primarias. Los cambios alteran el curso y aspecto de la vénula, que puede estar cortada o parecer una S o punta de lápiz. Por último, los cambios estructurales pueden ser tan intensos que las arteriolas adquieren el aspecto de hilo de cobre o de plata.

Los cambios vasculares en la retinopatía producen efectos sobre la perfusión retiniana

Los cambios vasculares en la retinopatía producen efectos en la perfusión retiniana; por ello, en la retinopatía hipertensiva angiotónica, además de los cambios vasculares ya descritos se observan hemorragias intrarretinianas; en la angioespástica se encuentran exudados céreos, y en la angioesclerótica se pueden distinguir exudados blandos o algodinosos, que son infartos de la capa de fibras nerviosas de la retina.

En la neurorretinopatía hipertensiva se observa edema de la cabeza del nervio óptico (papiledema) y cambios tisulares isquémicos en la retina que afectan el área macular y pueden llegar a atrofia óptica como reflejo de la hipoxia y de defectos endoteliales. Este trastorno se observa en casos de hipertensión muy intensa y de rápida evolución, como crisis hipertensivas relacionadas con enfermedad renal, feocromocitoma y toxemia del embarazo.

Clasificación

Las clasificaciones más conocidas de retinopatía hipertensiva son: a) la de Scheje, que divide las manifestaciones fundoscópicas en dos subgrupos: las ocasionadas por hipertensión y las que se deben a esclerosis arterial; b) la de Keith-Wagener-Barker, que establece cuatro grupos: por cambios en los vasos, por exudados retinianos, por hemorragias y por papiledema, y c) la de Magin Puig Solares, que se mencionó al inicio de este capítulo, en la cual se consideran tres niveles de lesión.

Diagnóstico diferencial

Desde el punto de vista fundoscópico, el diagnóstico diferencial debe hacerse con retinopatía diabética, retinitis infecciosas (como las relacionadas con SIDA) y enfermedades que producen vasculitis (como lupus eritematoso generalizado, síndrome de Cushing y algunas glomerulonefritis).

OCCLUSIÓN DE LA ARTERIA CENTRAL DE LA RETINA

Este trastorno ocurre con pérdida visual súbita. La agudeza se reduce a la cuenta digital o es menor aún, y el campo visual se restringe a un islote de visión en el lado temporal. La oftalmoscopia muestra tumefacción pálida de la retina, más notable en el segmento posterior, con una mancha de color rojo cereza en la fovea. Las arterias de la retina se encuentran atenuadas y las venas segmentadas. En ocasiones se observan embolias en la arteria central de la retina o sus ramas. La tumefacción retiniana remite en cuatro a seis semanas y deja un aspecto relativamente normal, pero con papila óptica pálida y arteriolas atenuadas. Las causas son embolia, obstrucción no embólica y compresión externa.

Las causas de oclusión de la arteria central de la retina son embolia, obstrucción no embólica y compresión externa

Embolia

Es la causa más frecuente de oclusión. Los émbolos provienen por lo general de la carótida interna y del segmento adyacente de la carótida común, y se liberan a partir de una placa de ateroma. También pueden provenir del corazón a partir de valvulopatías con calcificación, vegetaciones o mixomas auriculares.

La causa más frecuente de oclusión de la arteria es la embolia

Obstrucción no embólica

Se debe a aterosclerosis de la arteria central o arteritis (arteritis de células gigantes, colagenosis, enfermedad de Takayasu).

Compresión externa

Es secundaria a aumento súbito de la presión intraocular (glaucoma agudo) o presión excesiva yatrogénica (cerclajes muy apretados, utilización de gases expandibles en el tratamiento quirúrgico del desprendimiento).

Tratamiento

El tratamiento suele ser ineficaz; se practica dentro de las primeras 24 horas; incluye reposo en decúbito, masaje ocular, oxigenoterapia, paracentesis de la cámara anterior, diuréticos osmóticos y acetazolamida intravenosa. La trombólisis directa en la arteria central de la retina puede ser eficaz, pero aún está en evaluación.

El principal desafío terapéutico consiste en identificar cualquier trastorno subyacente. En pacientes de edad avanzada es necesario excluir arteritis de células gigantes, en especial por el peligro de lesión del otro ojo (más elevado en los primeros días). Cuando se diagnostica oclusión de la arteria central de la retina con base en los síntomas (en especial cefalea o polimialgia), los signos clínicos o el índice elevado de sedimentación de eritrocitos concurrentes, deben prescribirse de inmediato corticosteroides sistémicos en dosis elevadas (60 a 80 mg de prednisolona/día). Se requiere obtener biopsia de la arteria temporal a los cinco a siete días después de iniciado el tratamiento con esteroides. En personas jóvenes se han relacionado anticuerpos antifosfolípidos. Hay que identificar fuentes carotídeas y cardíacas de embolia, y administrar el tratamiento adecuado para reducir el peligro de oclusión vascular cerebral; asimismo, se han de descubrir y tratar de manera apropiada los factores de riesgo de aterosclerosis, que incluyen hipertensión sistémica, diabetes, hiperlipidemia y tabaquismo.

El principal desafío terapéutico consiste en identificar cualquier trastorno subyacente. En pacientes de edad avanzada es necesario excluir arteritis de células gigantes

299 ■ Cataratas

Rolando hieras Martini

INTRODUCCIÓN

El cristalino es un órgano transparente situado en la cámara posterior del ojo, detrás del iris; es una lente biconvexa elástica, de alto poder (± 18 dioptrías), que posee varias capas. La más externa es la que aísla el contenido del cristalino. Se conoce como cápsula anterior a la porción que enfrenta el área pupilar, y cápsula posterior a la que está en contacto con el cuerpo vitreo. Estas cápsulas se unen en la región ecuatorial, donde se anclan las fibras zonulares del cuerpo ciliar. Cuando el músculo ciliar se contrae, las fibras se relajan; el cristalino, libre de tensión, se ensancha y aumenta sus curvaturas, y con ello el poder dióptrico (acomodación).

El cristalino está constituido por una superposición de fibras compuestas por proteínas cristaloides beta. Durante el desarrollo fetal, estas proteínas quedan aisladas del resto del organismo, por lo que no se reconocen antigénicamente. En caso de rotura de la cápsula hay una reacción inmunitaria que expone al medio que la rodea (uveítis focoanafiláctica). La superposición de fibras crea estratos, como sigue: en el centro se encuentra el núcleo, formado por fibras de la etapa embrionaria; se superponen nuevas fibras que forman el núcleo juvenil y por fuera de éstas se constituye la corteza cristalina. El cristalino infantil tiene un núcleo más pequeño y blando, en tanto que el cristalino añoso presenta un núcleo más grande y duro. A mayor edad, el proceso de endurecimiento del cristalino impide la correcta acomodación y aparece la presbicia.

La esclerosis cristalina es un pigmento amarillo en el núcleo, condicionado por endurecimiento del cristalino y exposición prolongada a radiaciones solares; este proceso es muy acentuado en algunas personas, y aparece la catarata senil. Al paso del tiempo suceden cambios a nivel de la cápsula que alteran el intercambio metabólico y producen acumulación de agua, que en contacto con las proteínas acelera la opacidad.

DEFINICIÓN

La catarata es la opacidad de un sector del cristalino o de su totalidad. Ciertos estímulos generan tipos particulares de catarata, como las alteraciones en la etapa embrionaria, que producen cataratas nucleares, y los corticosteroides sistémicos, en administración prolongada, que afectan la región subescapular posterior

La catarata es la opacidad de un sector del cristalino o de su totalidad. Hay ciertos estímulos que generan tipos particulares de catarata, como las alteraciones en la etapa embrionaria, que dan lugar a cataratas nucleares, y los corticosteroides sistémicos en administración prolongada, que afectan la región subescapular posterior. Cuando la opacidad es completa, el cristalino pierde sus características y tiende a permitir el paso indiscriminado de agua. Las proteínas se licúan y el área pupilar asume un color blanco nacarado. En este estadio, el cuadro puede alcanzar extremos patológicos, ya que la licuefacción proteínica permite la filtración de material hacia la cámara anterior, que puede "azolver" el ángulo y producir glaucoma o uveítis focoanafiláctica. El grado de afección visual depende del grado de opacidad y de la localización de ésta en relación con el área pupilar.

TIPOS MAS FRECUENTES DE CATARATA

Catarata del desarrollo (congénita e infantil)

Las cataratas se clasifican como sigue: del desarrollo (infantil y congénita); metabólicas; preseniles o seniles; traumáticas; por medicamentos, y de los sopladores de vidrio

La catarata congénita es la que aparece al nacimiento; la que se presenta en los tres primeros meses de vida se denomina catarata del desarrollo, y puede ser parcial o total. El tamaño y la localización de la catarata dependen del momento en que ocurre el estímulo cataratógeno, y en muchas ocasiones es difícil establecer la causa; entre las situaciones identificables se encuentran procesos infecciosos maternos del primer tri-

mestre del embarazo, como rubéola, herpes, parotiditis, toxoplasmosis, exposición a rayos X o ingestión de sulfonamidas. Otras causas son galactosemia por déficit de galactosa-1-fosfatouridil transferasa, que produce acumulación intracameral de galactosa y alteración metabólica del cristalino.

Cataratas metabólicas

En diabéticos es más frecuente y temprana la aparición de cataratas, ya que las descompensaciones del estado metabólico y las hiperglucemias acentuadas conducen a acumulación de sorbitol intracameral, lo que altera las fuerzas coloidosmóticas del cristalino con acumulación de agua intracristalina. Los pacientes presentan fluctuaciones de la visión por cambios en la refracción del cristalino, que al engrosarse aumenta sus curvaturas y provoca episodios de miopía. El ingreso recurrente de agua y la acumulación progresiva de sorbitol producen un estado irreversible; las proteínas cristalininas se opacan, con la producción de catarata de evolución rápida.

Catarata presenil o senil

Incluye todas las opacidades del cristalino que ocurren después del quinto decenio de vida. Su aparición no obedece a una causa específica, sino más bien es multifactorial; esto es, por irradiación solar, factores nutricionales, compactación de fibras, factores metabólicos y predisposición familiar.

Catarata traumática

Es consecuencia de traumatismo directo. En todos los casos la fisiopatología es la misma, o sea, rotura de la cápsula anterior con paso de agua del humor acuoso al contenido cristalino. La rapidez con que se desarrolla la opacidad depende del tamaño de la laceración y del grado de exposición del contenido cristalino. Cuando la rotura es mayor y las masas del cristalino se exponen a la cámara anterior o vitrea, la condición se convierte en urgencia, ya que produce reacción inmunitaria a causa de proteínas que el organismo no reconoce.

Catarata medicamentosa

Es ocasionada por medicamentos cataratogenos cuando su administración sistémica es prolongada; los más importantes son los corticosteroides. Aun en dosis pequeñas, estos fármacos producen un tipo de catarata muy localizado en la cara posterior del cristalino.

Catarata de los sopladores de vidrio (catarata por exfoliación)

Es una catarata rara de importancia laboral. Se presenta en sujetos expuestos de modo constante a altas temperaturas (p. ej., hornos metalúrgicos). La causa es exfoliación lenta y gradual de la cápsula anterior del cristalino por acción de la temperatura. Al parecer, su origen se debe a exceso de radiación infrarroja. La exfoliación continua debilita la estructura de la cápsula, facilita el ingreso de agua y con ello la opacidad del cristalino.

Otras causas de catarata

Se vinculan con gran número de padecimientos, como psoriasis, dermatitis atópicas y otros.

En todo caso de catarata debe hacerse diagnóstico diferencial con pérdida crónica de la visión, ya que pueden coexistir otras enfermedades, como desprendimiento de retina, degeneración macular, hemorragia vítrea, etc.; si no se reconocen estas alteraciones, la extracción del cristalino no sólo no mejorará la visión, sino que complicará la evolución y empeorará el pronóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la catarata es quirúrgico; se realiza en el momento en que la disminución visual limita la actividad normal. La rehabilitación del paciente requiere de lentes aéreas, de contacto o intraoculares. En toda catarata debe hacerse diagnóstico diferencial con pérdida crónica de la visión, ya que pueden coexistir otras enfermedades, como desprendimiento de retina, degeneración de la mácula, hemorragia vítrea, y así sucesivamente; si no se reconocen estas alteraciones, la extracción del cristalino no sólo no mejorará la visión, sino que complicará la evolución y empeorará el pronóstico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Graue E. *Oftalmología en la Práctica de la Medicina General*. México: McGraw-Hill Interamericana. 1995.
- Herreman R, Gómez A. *Oftalmología*. México: McGraw-Hill Interamericana. 1993.
- Kanski J. *Oftalmología Clínica*. España: Mosby, 1996.
- Quiroz H. *Retina: Diagnóstico y Tratamiento*. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996.
- Riodan Eva P, Vaughan D. Ojo. En: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA (ed). *Diagnóstico Clínico y Tratamiento*. México: El Manual Moderno, 1998:181-208.
- Rodés Teixidor J, Guardia Masso J, Arroyo Pérez V. *El Manual de Medicina*. Barcelona: Masson-Salvat. 1993.
- Vaughan D, Asbury T, Riodan Eva P. *Oftalmología General*. México: El Manual Moderno, 1997.

Sección XX

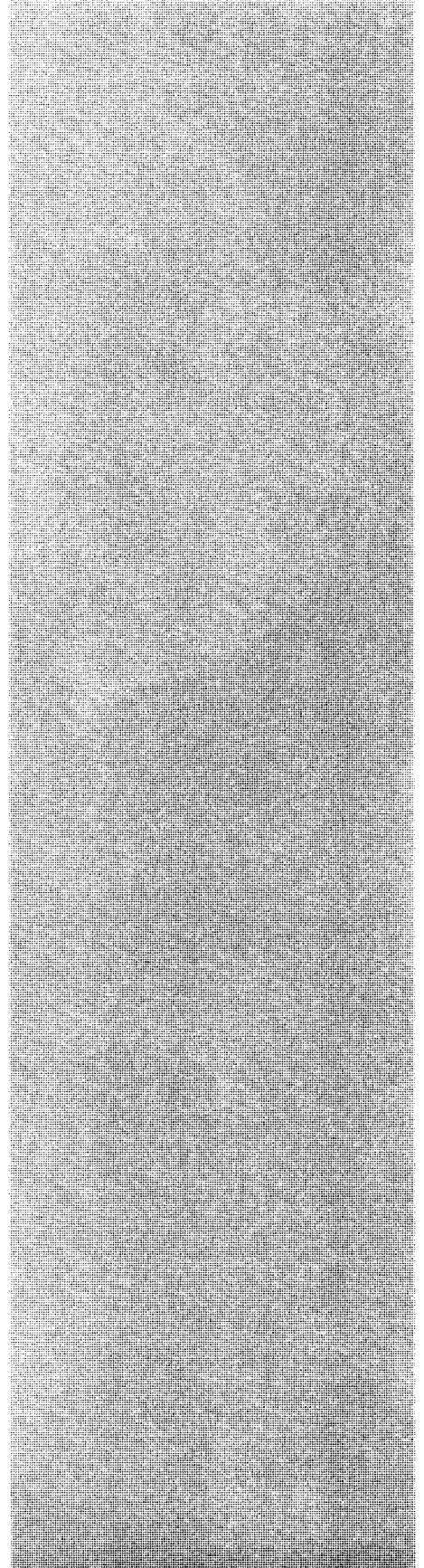
Enfermedades de los oídos, la nariz y la garganta

Director de área:

Joaquín López Barcena



300. EPISTAXIS <i>Roberto López Espinosa</i>	305. FARINGOAMIGDALITIS <i>Eduardo Chuquiure Valenzuela</i>
301. TINNITUS <i>Guillermo Cabrera Alvarez</i>	306. OTITIS MEDIA <i>David Gómez Escamilla</i>
302. HIPOACUSIA <i>Pedro I. Yáñez Cardoso</i>	307. SINUSITIS <i>Araceli Arrijoja Guerrero</i>
303. RINITIS ALÉRGICA <i>Hugo Rojas Vázquez</i>	308. LARINGITIS <i>Luis Alberto Lasses y Ojeda</i>
304. LABERINTITIS AGUDA NO SUPURATIVA <i>José Luis Huerta Suárez</i>	309. CANCER DE LARINGE <i>Rodolfo Cano Jiménez</i>



300 ■ Epistaxis

Roberto López Espinosa

INTRODUCCIÓN

La hemorragia nasal, que también se conoce como epistaxis, puede controlarse con facilidad la mayor parte de las veces, y es raro que se convierta en un trastorno grave. Alrededor de 90% de los sangrados nasales cesan con acciones realizadas por el paciente, sin requerir tratamiento médico. En el resto de los casos se requiere auxilio médico para inhibir la hemorragia, por lo que en estas condiciones debe considerarse como un problema grave que, tratado en forma adecuada y oportuna, tiene pronóstico favorable.

Es importante conocer la irrigación nasal, ya que de ello depende la localización del sitio de la hemorragia. El sitio de sangrado en 90% de los casos se encuentra en la parte anterior del tabique nasal (plexo de Kiesselbach) y proviene del sistema carotídeo externo; en el restante 10% el sangrado proviene de la parte posterior de la nariz, que es irrigada por el sistema carotídeo externo o el interno, que da origen a ramas de la arteria maxilar interna y a la etmoidal inferior (que es una rama de la arteria oftálmica). Hay otros sitios donde puede originarse el sangrado, como senos paranasales después de traumatismo cefálico grave, neoplasias o discrasias sanguíneas.

En casi todos los casos se espera que la epistaxis sea unilateral; sin embargo, cuando es abundante puede observarse sangre en el lado no afectado y parecer bilateral. Esta situación puede observarse en casos raros, sobre todo cuando ha habido fracturas nasales o manipulación del lado contralateral con algún instrumento.

La incidencia de este trastorno varía de acuerdo con la edad: en niños y adolescentes jóvenes casi todas las epistaxis son de tipo anterior; después de los 40 años se presentan más a menudo las de origen posterior. Las causas se dividen en trastornos locales y sistémicos; en el cuadro 300-1 se presentan de acuerdo con su frecuencia.

Hasta en 90% de los casos, el sitio de sangrado se encuentra en la parte anterior del tabique nasal

Cuadro 300-1. Causas de epistaxis

<i>I. Trastornos locales</i>	<i>II. Trastornos sistémicos</i>
1. Traumáticos	1. Hipertensión arterial
Rascado de la mucosa nasal	2. Neoplásicos
Fractura nasal	Leucemias
Intervención quirúrgica	Linfomas
2. Alérgicos	Otros
Rinitis alérgica	3. Alteraciones de la coagulación
Rinitis vasomotora	4. Enfermedades inflamatorias idiopáticas
3. Infecciosos	Cranulomatosis de Wegener
Virales	5. Teleangiectasia hemorrágica hereditaria
Bacterianos	(síndrome de Rendu-Osler-Weber)
Otros	
4. Mecánicos	
Cuerpos extraños	
5. Tumores	
Angiofibroma	
Papiloma nasal invertido	
Rabdomiosarcoma	

Es indispensable conocer el sitio exacto en que se origina la hemorragia nasal, pues de ello depende la aplicación de taponamiento anterior o posterior

Tanto el taponamiento anterior como el posterior deben permanecer en la fosa nasal alrededor de 48 a 72 horas; esto favorece la formación de un coágulo que impide la continuación del sangrado. Durante ese lapso se estudiará al paciente para establecer el origen de la epistaxis

Es indispensable conocer el sitio exacto en que se origina la hemorragia nasal, pues de ello depende la aplicación de taponamiento anterior o posterior. En seguida se presenta un método sencillo para efectuarlo en el consultorio:

- Examinar al paciente en posición de Fowler. La exploración se efectúa en decúbito sólo cuando el enfermo está grave.
- Pedir al paciente que sople por la nariz para expulsar los coágulos retenidos. Si se dispone de aparato de aspiración deberá utilizarse.
- Inspeccionar las fosas nasales con una fuente de luz brillante (la idónea es un espejo o lámpara frontal).

Con estas acciones se puede diagnosticar y tratar 90% de los casos. El restante 10% ofrece mayor dificultad, y debe considerarse que la hemorragia proviene de la parte posterior.

Como ya se mencionó, la mayor parte de las epistaxis remiten con medidas generales que aplican los propios afectados. Los tratamientos que debe aplicar el médico son taponamiento nasal anterior o posterior, farmacoterapia, cauterización con nitrato de plata, electrofulguración, ligadura arterial y embolización.

Taponamiento anterior

Después de colocar al paciente en posición de Fowler se utiliza gasa fragmentada vaselinada o con furacina, doblada en capas que abarquen toda la cavidad nasal de abajo hacia arriba; cuando se llena la fosa nasal se pueden recortar los sobrantes y colocar tiras de microporo a manera de fijación, con apoyo en las alas de la nariz y el tabique.

Taponamiento posterior

Se realiza con el paciente en posición de Fowler. Puede efectuarse con gasa vaselinada en la que se aplican suturas fuertes de seda o cinta umbilical, para darle forma y proveer un medio de tracción; se puede impregnar con antibiótico. También es posible armar un tapón posterior con un tampón vaginal que se corta por la mitad, se ajusta para que dos tiras queden en el centro y se cose una tercera en el extremo opuesto que sirva para retirarlo. Este procedimiento debe ser efectuado por manos expertas; sin embargo, cualquier médico debe atender urgencias, por lo que se ha generalizado el uso de sondas. Estas se introducen por la narina, se infla el globito con aire y por último se tira de la sonda hacia fuera para comprimir el sitio de sangrado. Según la norma oficial mexicana, la sonda que se utilice en el área de otorrinolaringología para controlar las epistaxis, en sustitución del taponamiento con gasa, debe ser de hule látex natural o silicón, estéril y no estéril, con globito de autorretención o hemostático.

Tanto el taponamiento anterior como el posterior deben permanecer en la fosa nasal alrededor de 48 a 72 horas; esto favorece la formación de un coágulo que impide la continuación del sangrado. Durante ese lapso se estudiará al paciente para establecer el origen de la epistaxis.

En la actualidad, las ligaduras arteriales o embolizaciones pueden ser muy selectivas, lo que resulta de gran utilidad en hemorragias sin respuesta a tratamiento; no obstante, las epistaxis que no se pueden controlar con taponamiento adecuado son escasas.

Las complicaciones son raras; en orden de frecuencia incluyen infecciones en el sitio del taponamiento, sobre todo en pacientes inmunodeficientes; otitis media e inclusive hemotímpano cuando el taponamiento cubre el conducto auditivo, y rinitis de diferentes magnitudes y sinusitis maxilares.

Cuando el caso lo amerite, la rehabilitación del enfermo incluye control del hábito de hurgarse la nariz (ya que puede ocurrir ulceración de la mucosa e incluso perforación del tabique) mediante taponamiento prolongado de ambas fosas nasales con algodón untado con neomicina u oxitetraciclina en forma de ungüento.

LECTURAS RECOMENDADAS

DeWeese D, Saunders W, Schuller D, Schleuning A. Otorrinolaringología. Cirugía de Cabeza y Cuello. Epistaxis. 7a ed. México: Editorial Panamericana, 1991:112-22.

- Elahi M, Parnés S, Fox J, Pelz M, Lee H. Therapeutic embolization in the treatment of intractable epistaxis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 121:65-9.
- Elden L, Montanera W, Terbrugge K, et al. Angiographic embolization for the treatment of epistaxis: a review of 108 cases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 111:44-50.
- Norma Oficial Mexicana NOM-135-SSA1-1995, que establece las especificaciones sanitarias de la sonda para el control de la epistaxis. Diario Oficial de la Federación, 2 de diciembre de 1998;26-39.
- Singh B. Combined internal maxillary and anterior ethmoidal arterial occlusion: the treatment of choice in intractable epistaxis. J Laryngol Otol. 1992;106:507-10.

301 ■ Tinnitus

Guillermo Cabrera Alvarez

DEFINICIÓN

El término tinnitus se deriva del latín *tinture*, que significa "cascabelear o tintinear". De acuerdo con el diccionario médico Dorland, *tinnitus aurium* es un sonido de tintineo en los oídos, en tanto que *tinnitus cranii* es un sonido cuya localización en la cabeza no puede precisarse. La definición que se acepta comúnmente es percepción de ruido de origen interno, por lo regular molesto y rara vez escuchado por otros. Debe diferenciarse el tinnitus de las alucinaciones auditivas, que son sonidos más complejos, como voces o música; también de autofonía, que consiste en escuchar la propia voz, y de los sonidos respiratorios por pérdida de audición conductual o alteración de la trompa de Eustaquio (cuadro 301-1).

Aunque las molestias por lo general son superficiales, la intensidad del tinnitus en 80% de los casos es de 0 a 20 dB (decibeles) en promedio, y menos de 5% de los pacientes percibe tanto como 40 dB o más. La ausencia total de tinnitus es rara; alrededor de 95 % de la población general experimenta alguna forma de percepción auditiva cuando se le coloca en cámara anecoica. El tinnitus puede ser el síntoma de muchas enfermedades y ocurrir en cualquier sitio a lo largo de la vía auditiva. Las hipótesis en cuanto a la fuente del fenómeno incluyen descargas de reposo de células cocleares, movimiento molecular del aire en el oído medio y circulación sanguínea dentro del órgano de Corti o cerca del mismo.

De los 37 millones de estadounidenses que sufren tinnitus (con síntomas que van desde molestias ocasionales hasta los que llevan a considerar el suicidio), alrededor de 29% lo describe como grave o extremo y expresan que interfiere con la calidad y productividad de vida. Los pacientes experimentan frustración, irritación, preocupación, inseguridad e incapacidad de relajación. La mayor parte de los casos se presenta entre los 40 y los 80 años de edad, y afecta por igual a varones que a mujeres. Cerca de

Cuadro 301-1. Tinnitus

- El tinnitus es una manifestación de mal funcionamiento del proceso de señales auditivas que abarcan componentes de percepción y psicológicos. Se relaciona a menudo con alteración auditiva neurosensorial
- Poco más de 10 a 14% de los adultos tienen tinnitus prolongado y espontáneo, o lo tienen "siempre" o "con frecuencia"
- El manejo consiste en examen otoaudiológico para identificar los pocos casos tratables y convencer al resto de los pacientes de que el trastorno no amenaza su vida. El estado de salud se evalúa con apoyo psicológico
- Los resultados empíricos justifican un plan prospectivo, si no para "curar" el trastorno, sí para aliviar las consecuencias del síntoma

50% de los pacientes ubica el *tinnitus* en un oído, y otro 50% en ambos. Las frecuencias oscilan entre 0 y 10 000 Hz, con promedio de 2 400 Hz en 80% de los casos.

CLASIFICACIÓN

Hay tantas clasificaciones de *tinnitus* como tratamientos para este trastorno; sin embargo, la clasificación sobre el sitio de la lesión puede servir para evaluar al paciente (cuadro 301-2). Otras formas simples de clasificación son la de Wegel (1921) y las dos categorías mayores de Fowler (1944), muy similares y que al parecer tienen la mejor base racional, fisiopatológica y terapéutica. La que se presenta en este capítulo contiene dos categorías mayores.

Tinnitus vibratorio

Puede ser el síntoma inicial y predominante de trastornos vasculares locales o regionales relacionados con flujo sanguíneo y turbulencia. Alteraciones como malformaciones arteriovenosas, inflamación aguda y crónica del oído medio, tirotoxicosis, anemia intensa, embarazo, vasos aberrantes (carótida interna, persistencia de la arteria estapedial, dehiscencia del bulbo yugular), neoplasias vasculares y dilataciones aneurismáticas o estenosis parcial de grandes vasos pueden crear suficiente energía mecánica para originar percepciones auditivas; el *tinnitus* en estos pacientes es pulsátil y sincrónico con el ritmo del corazón (cuadro 301-3).

Tinnitus no vibratorio

La mayor parte de los casos de *tinnitus* no vibratorio se relacionan con pérdida de la audición a nivel coclear por traumatismo craneal, medicamentos, tumores del VIII par craneal, deficiencia de vitaminas y minerales (cobre, zinc, hierro), alteraciones metabólicas (hipotiroidismo, diabetes mellitus), laberintitis infecciosa, parálisis de Bell, alteraciones circulatorias, otosclerosis y enfermedad de Ménière. El conocimiento de este síntoma es mucho menor que el del *tinnitus* vibratorio. De los 200 casos que Reed estudió por audiometría en 1960, se identificaron 75% de origen coclear, 4% por conducción, 18% de inicio en el sistema nervioso central y 3% vasculares.

DIAGNOSTICO

La evaluación clínica del paciente con *tinnitus* requiere historia clínica y exploración física dirigida. Debe hacerse hincapié en la edad de inicio del síntoma, modo de progrec-

Cuadro 301-2. Clasificación del tinnitus por sitio de lesión

Conducto auditivo externo	
Cuerpo extraño	Cerumen impactado, otitis externa
Tumores	Benigno (osteoma, exostosis)
	Maligno (carcinoma de células escamosas)
Atresia	Traumática
Membrana timpánica	
	Perforación, atelectasias
Oído medio	
Secreción	Sangre, líquido cefalorraquídeo, pus, cerumen, moco
Tumores	Colesteatoma, tumor glomoso, neurinoma del facial
Vascular	Vasos aberrantes
Neuromuscular	Mioclono (músculos del paladar, tensor del tímpano y estapedio)
Coclear	
	Cualquier afección coclear que cause pérdida de la audición

Cuadro 301-3. Pruebas para tinnitus

-
- Examen otoneurológico completo
 - Pruebas audiológicas sistemáticas con tono puro, reflejos y audiometría de lenguaje
 - Estudios de rayos X o resonancia magnética si se sospecha neuroma u otros trastornos
 - Pruebas para determinar características del tinnitus, como:
 - a. Estudios con diapasón y volumen
 - b. Nivel de enmascaramiento mínimo
 - c. Prueba de inhibición residual
 - d. Niveles de molestia al volumen
-

sión, antecedentes familiares y vinculación con otros síntomas audiovestibulares (alteraciones de la audición, vértigo), así como en la información subjetiva sobre localización (general, unilateral, bilateral), grado (alto, bajo), complejos relacionados (sonido único, compuesto), patrón (estable, pulsátil, tintinante, soplante), intensidad aparente (fuerte, apagado), nivel de irritación (leve, moderado, grave), efecto del ruido ambiental (lo incrementa o lo disminuye) y duración (continua, intermitente). La evaluación psicológica o de personalidad multifásica de Minnesota, propuesta por House (1978), puede tener valor pronóstico. Es necesario realizar examen otoneurológico completo, con especial atención en la auscultación de mastoides, oído, cráneo y cuello, así como en la inspección de aurícula, conducto auditivo externo, membrana timpánica y signos vitales.

TRATAMIENTO

La individualización es la piedra angular en el tratamiento del tinnitus; se estima que cerca de 80 % de los pacientes referidos a clínicas de tinnitus son beneficiados con el simple examen físico profundo. No hay curación para el tinnitus en sentido estricto, ya que ningún fármaco ha demostrado ser eficaz para atenuarlo de manera significativa, mucho menos para abolirlo en una proporción importante de pacientes; los antidepresivos y los sedantes nocturnos pueden mitigarlo por corto tiempo en tanto se manejan las alteraciones psicológicas. Con muy pocas excepciones, la intervención quirúrgica ayuda a eliminar este trastorno.

Terapéutica médica

Se han empleado numerosos medicamentos para tratar el tinnitus; algunos se dirigen a la interrupción de los mecanismos fisiopatológicos propuestos en la producción del tinnitus, en tanto que otros se emplean para atenuar los síntomas, como se verá enseguida:

- Agentes para incrementar el flujo sanguíneo: la revisión de Snow y Suga (1975) sobre la eficacia y potencial benéfico del hidrócloro de papaverina concluyó que este relajante del músculo liso es el fármaco de elección para aumentar el flujo sanguíneo coclear.
- Vitaminas A, C, B₂, B₆ y ácido nicotínico: se han propuesto por sus efectos benéficos sobre el sistema vascular, igual que el zinc y el cobre.
- Antihistamínicos y descongestivos: se utilizan cuando hay pruebas de disfunción de la trompa de Eustaquio.
- Antidepresivos y tranquilizantes: el sulfato de magnesio, los barbitúricos, las benzodiazepinas, el meprobamato y la reserpina tienen efecto antidepresivo sobre la formación reticular en el sistema nervioso central.
- Anestésicos locales: sobre todo los derivados del ácido paraaminobenzoico (p. ej.: procaina) y los del grupo aminoacil (lidocaína, lignocaína).
- Prostaglandinas sintéticas E₁, como misoprostol.

Terapéutica quirúrgica

Hay diversos tratamientos propuestos como intervención quirúrgica definitiva para la mayor parte de las causas de tinnitus vibratorio, como en las lesiones que ocupan espa-

ció del ángulo pontocerebeloso, las neoplasias del lóbulo temporal y la pérdida de la audición conducida. Este trastorno mejora regularmente con la eliminación de la enfermedad subyacente.

Enmascaramiento

Desde finales del decenio de 1970, el tratamiento protésico ha incluido aparatos auditivos y los que enmascaran el tinnitus (parecidos a los primeros), los cuales producen una banda amplia de sonidos con un generador externo controlado por el paciente o mediante una combinación de instrumentos.

En 1924, Wegel y Lane demostraron que un tono puede enmascarar a otro. El enmascaramiento del tinnitus se ha utilizado invariablemente por amplificación del sonido ambiental o por la introducción de un ruido artificial; un modo simple de enmascaramiento es el que ofrecen las estaciones de radio en frecuencia modulada (FM). El tratamiento actual consiste en aplicación de generadores pequeños de ruido capaces de emitir una señal variada y constante de baja frecuencia (500 a 3 000 Hz) o de alta frecuencia (2 000 a 20 000 Hz). El control del volumen puede ajustarse a una salida de 45 a 95 decibeles.

El enmascaramiento del tinnitus por amplificación de sonido ambiental o por introducción de un ruido artificial se ha empleado en forma intermitente. El tratamiento actual incluye la aplicación de generadores pequeños de ruido capaces de emitir una señal variada y constante de baja frecuencia

Retroalimentación

En muchos casos, la inestabilidad que se atribuye al tinnitus se relaciona más con la atención psicológica del paciente hacia su malestar que con la intensidad del mismo. Los pacientes que experimentan irritación extrema por tinnitus responden mejor a esta modalidad terapéutica, que consiste en la aceptación de que dicho trastorno es un síntoma relacionado con estrés, y que el uso de técnicas de relajación generalizada puede reducir la reacción adversa. El objetivo primordial de la retroalimentación es enseñar el control de ciertas funciones para mejorar la relajación. Por lo general se requieren seis a ocho sesiones para que esta terapéutica tenga algún beneficio. Los resultados muestran que más de 80% de los pacientes mejoran de manera parcial y poco más de 15 % en forma total.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Coles RRA. Drug treatment of tinnitus in Britain. *En*: Reich GE, Vernon JA (ed). *Proceedings of the Fifth International Tinnitus Seminar*. Portland: American Tinnitus Association, 1995.
- Hinchcliffe R, King PF. Medicolegal aspects of tinnitus. 1. Medicolegal position and current state of knowledge. *J Audiol Med* 1992; 1:38-58.
- Vesterager V. Clinical review, fortnightly review. *Tinnitus investigation and management*. *BMJ* 1997;314:728-31.

302 ■ Hipoacusia

Pedro I. Yáñez Cardoso

INTRODUCCIÓN

La audición se realiza por conducción aérea y ósea del sonido. En la conducción aérea, las ondas de sonido que se propagan en el aire alcanzan el oído, se introducen en el

conducto auditivo externo y movilizan la membrana timpánica, que a su vez mueve el martillo, el yunque y el estribo. El movimiento de la base del estribo produce una onda de movimiento en la membrana basal de la cóclea y deformidad de los cilios.

La audición por conducción ósea se produce cuando el origen del sonido, que debe estar en contacto con la cabeza, causa una vibración de las estructuras óseas del cráneo, incluso del hueso temporal, lo que origina una onda de movimiento en la membrana basal y deformidad de los cilios de la cóclea. Cada una de estas ondas da lugar a un desplazamiento máximo determinado por la frecuencia de onda y la intensidad del sonido que produce la estimulación. La deformación de los cilios de las células pilosas produce una respuesta de corriente alterna que tal vez representa la frecuencia e intensidad del tono de estimulación. Cada una de las neuronas del nervio coclear puede activarse sólo con una frecuencia e intensidad específicas; este fenómeno se conserva a lo largo de la vía auditiva: los núcleos cocleares dorsal y ventral, el cuerpo trapezoide, el complejo de la oliva superior, el lemnisco lateral, el tubérculo cuadrigémino inferior, el cuerpo geniculado medial y la corteza auditiva. La intensidad se codifica por la magnitud de actividad nerviosa en cada neurona individual, por el número de neuronas en actividad y por el tipo específico de neuronas que se activa.

El aparato auditivo consta de oído medio y vía auditiva. La vía auditiva consta de cóclea, núcleos cocleares dorsal y ventral, cuerpo trapezoide, complejo de la oliva superior, lemnisco lateral, tubérculo cuadrigémino inferior, cuerpo geniculado medial y corteza auditiva

DEFINICIÓN

La hipoacusia se define como la pérdida de la capacidad auditiva mayor de 30 decibelios (dB) en tres frecuencias contiguas. Cuando la pérdida de la audición se desarrolla en un periodo menor de tres días se denomina pérdida súbita de la audición y tiene trascendencia clínica. Las hipoacusias pueden ser congénitas o desarrollarse en forma crónica (p. ej., presbiacusia).

CLASIFICACIÓN

Según su presentación, las hipoacusias se pueden dividir en crónicas o agudas, unilaterales o bilaterales, espontáneas o con historia de enfermedad otológica; pueden ser leves o graves, temporales o permanentes; por el mecanismo de afección pueden ser de conducción, sensorineurales o mixtas.

Cualquier interrupción de la transmisión del sonido a lo largo del trayecto auditivo puede condicionar pérdida de la audición, de tal forma que el sitio de lesión puede estar en el oído (externo, medio o interno), el nervio auditivo, el ángulo pontocerebeloso o en el sistema nervioso central. Las lesiones del conducto auditivo externo o del oído medio producen pérdida de la audición por conducción, en tanto que las lesiones del oído interno y del VIII par craneal producen pérdida de la audición de tipo neurosensorial.

La hipoacusia se clasifica en congénita o adquirida; crónica o aguda; unilateral o bilateral; espontánea o con enfermedad previa, temporal o permanente, leve o grave, y de conducción, sensorial o mixta

ETIOLOGÍA

Las pérdidas de audición por alteración de la conducción se producen por: a) obstrucción del conducto auditivo interno a causa de cerumen, restos celulares o cuerpos extraños; b) inflamación del revestimiento del propio conducto y estenosis secundaria a tumores u otras afecciones; c) perforaciones de la membrana timpánica (otitis media crónica); d) rotura de la cadena de huesecillos (traumatismo o infección); e) fijación de huesecillos (otosclerosis), y f) procesos que cursan con acumulación de líquido, producción de cicatrices o tumores en el oído medio.

Las alteraciones de la audición de origen sensorial son secundarias sobre todo a lesión de las células pilosas del órgano de Corti por ruido intenso, infecciones virales, fármacos ototóxicos, fracturas del hueso temporal, meningitis, otosclerosis coclear, enfermedad de Ménière y envejecimiento.

Las alteraciones neuronales son secundarias en especial a tumores del ángulo pontocerebeloso (neurinoma del acústico), aunque también pueden ocurrir por cualquier proceso patológico que afecte las vías centrales, como neoplasia, enfermedad vascular, proceso desmielinizante, infecciones, traumatismos o degeneración.

Las alteraciones de la audición de origen sensorial son secundarias sobre todo a lesión de las células pilosas del órgano de Corti por ruido intenso, infecciones virales, fármacos ototóxicos, fracturas del hueso temporal, meningitis, otosclerosis coclear, enfermedad de Ménière y envejecimiento

Las alteraciones neuronales son secundarias en especial a tumores del ángulo pontocerebeloso

La hipoacusia no es un diagnóstico sino un síntoma que puede manifestar otra enfermedad

En sujetos en quienes la hipoacusia se relaciona con actividades como buceo, aviación o sobreesfuerzo, debe sospecharse problema traumático o aparición de fistulas perilinfáticas

Los pacientes que necesitan detener la masticación para escuchar mejor con frecuencia tienen trastorno de conducción; deben hablar más bajo, porque su propia voz les parece más alta, a diferencia de sujetos con pérdidas auditivas de origen neurosensorial que tienden a hablar más alto, ya que perciben su voz más baja

En las alteraciones de la conducción se efectúan los siguientes estudios: prueba de Rinne: aumentada; prueba de Weber: aumentada en el oído enfermo; audiometría: aumento del umbral para frecuencias altas; umbral de espondeo y discriminación: normal; timpanometría: aumento del reflejo del sonido; potenciales evocados: normales

Para las alteraciones sensoriales se efectúan los siguientes estudios: prueba de Rinne: disminuida; prueba de Weber: aumentada en el oído sano; audiometría: aumento del umbral para frecuencias altas; umbral de espondeo y discriminación coclear: 50 a 80%; sistema nervioso: <50%, timpanometría: normal; potenciales evocados: alterados

La causa de consulta más común es pérdida súbita de la audición, que ocurre en personas jóvenes y por lo regular es unilateral y de origen neurosensorial; puede ser leve o grave y sin historia de enfermedad otológica previa. El trastorno puede ser transitorio o permanente.

Se considera que la incidencia anual de hipoacusia es alrededor de 1/10 000 habitantes, pero esta apreciación podría ser baja, ya que muchas personas recuperan la audición de manera espontánea antes de buscar atención médica.

DIAGNOSTICO

El médico debe reconocer que la pérdida de audición no es un diagnóstico sino un síntoma, en ocasiones de enfermedad subyacente importante. Los pacientes con hipoacusia súbita suelen estar angustiados y preocupados en cuanto a si este cuadro será permanente o si es manifestación de otro trastorno grave y quizá peligroso.

Es necesario interrogar a los pacientes de manera detallada sobre los eventos que los llevaron a reconocer la hipoacusia. Hay que determinar si se trata de una situación fluctuante, progresiva, parcial o completa, y si se relaciona con otros datos como vértigo, náuseas, acúfenos, etc. Debe indagarse cualquier síntoma que haya aparecido en el tiempo de presentación de la hipoacusia, así como cualquier problema previo de oídos, intervención quirúrgica en la región, exposición al ruido, traumatismos, problemas médicos generales, uso de medicamentos (sobre todo aminoglucósidos y diuréticos), historia familiar de hipoacusia, y así sucesivamente. En sujetos en que la hipoacusia se relacione con actividades como buceo, aviación o sobreesfuerzo, debe sospecharse problema traumático o aparición de fistulas perilinfáticas; es muy común que refieran un sonido (un "pop" que semeja una pequeña explosión) seguido de pérdida súbita de audición, vértigo y tinnitus.

Por otro lado, en pacientes en quienes la hipoacusia se acompaña de anestesia o parálisis facial, debilidad muscular en el hombro, diplopía, desviación de la lengua, disfonía o dificultad para la deglución, debe sospecharse la presencia de neurinoma del acústico o tumor en la base del cráneo. Los sujetos que se quejan de intolerancia al sonido alto y dificultad para escuchar el lenguaje en un ambiente con muchas personas (p. ej., una fiesta), por lo general padecen hipoacusia de origen coclear.

La discriminación escasa del habla, que incluye incapacidad para entender palabras en una conversación telefónica, sugiere pérdida de audición de origen retrococlear. Los pacientes que necesitan detener la masticación para escuchar mejor con frecuencia tienen trastorno de conducción; deben hablar más bajo, porque su propia voz les parece más alta, a diferencia de sujetos con pérdidas auditivas de origen sensorioneurales, que tienden a hablar más alto, ya que perciben su voz más baja. Algunos pacientes pueden simular hipoacusia; en estos casos puede haber escaso contacto visual con el examinador y disminución de la atención a las pistas visuales del lenguaje (lectura de labios).

Es necesario que la exploración del paciente sea completa, ya que si se examinan sólo los oídos pueden pasar inadvertidos los datos sistémicos que revelen o sugieran el diagnóstico antes de iniciar los estudios pertinentes.

El examen otológico debe ser cuidadoso, con inspección de oídos, pruebas de diapasón e investigación neurootológica. Deben buscarse cicatrices, traumatismos, vesículas o defectos congénitos de la región auricular. En el conducto auditivo externo se busca la presencia de cerumen, cuerpos extraños o infección. Debe retirarse toda la cera para revisar las áreas subyacentes, con cuidado de no utilizar irrigaciones si se sospecha rotura timpánica. La membrana timpánica debe inspeccionarse en cuanto a color, movilidad e integridad. También es necesario evaluar la presencia de vértigo o nistagmo cuando se incrementa la presión del conducto auditivo externo durante la exploración.

Las pruebas sencillas con diapasón pueden ayudar a discriminar entre trastornos de conducción o neurosensoriales; las de mayor utilidad son la de Weber y la de Rinne. No debe olvidarse la exploración neurológica completa, con especial atención a lesiones del facial, aparición de nistagmo o alteraciones del equilibrio (pruebas vestibulares y cerebelosas).

Todos los pacientes con hipoacusia clínica sin causa en el conducto auditivo externo deben someterse a más estudios y determinación de puntos específicos de lesión

(sobre todo retrococleares). Es necesario referirlos al audiólogo para que este especialista los someta a exámenes específicos en el gabinete de audiología, que por lo general incluyen prueba básica de Stenger (audiometría tonal), valoración del espondeo, discriminación de lenguaje y timpanometría (impedancia del oído medio).

En algunos pacientes seleccionados es útil realizar estudios complementarios de diagnóstico diferencial, como tomografía axial computada de huesos del cráneo, cuando se sospeche patología de conducción o resonancia magnética nuclear de contraste con gadolinio, así como potenciales evocados en pacientes con alteraciones neurosensoriales.

El médico decidirá si se recurre a otros exámenes o auxiliares de diagnóstico, sobre todo cuando la hipoacusia se acompaña de sintomatología que sugiera enfermedad sistémica subyacente.

TRATAMIENTO

Tanto la identificación de la modalidad (de conducción o neurosensorial) como la posibilidad de manejar las causas transitorias (infecciones, tumores, cuerpos extraños, etc.) determinan el manejo de la hipoacusia, que casi siempre es responsabilidad de médicos especializados en audiología. Las variantes terapéuticas, además del manejo de la causa, pueden incluir medidas de reconstrucción del oído (como timpanoplastia o estapedectomía), utilización de sondas y conductos de derivación en enfermedades que producen exceso de líquido, y desde luego, adaptación y aplicación de aparatos auxiliares de la audición (audífonos).

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bredenkamp JK, Shelton C. Sudden hearing loss: determining the specific cause and the most appropriate treatment. *Post Grad Med* 1989;86:125-32.
- House JW. Otologic and neuro-otologic history and physical examination. *En: Cummings CW, Fredrickson JM, Krause CJ, Schuller DE (ed). Otolaryngology: Head and Neck Surgery. St Louis: CV Mosby, 1986;4:2733-41.*
- Hosford-Dunn H. Auditory function test. *En: Cummings CW, Fredrickson JM, Krause CJ, Schuller DE (ed). Otolaryngology: Head and Neck Surgery. St Louis: CV Mosby, 1986;4:2779-819.*

303 ■ Rinitis alérgica

Hugo Rojas Vázquez

DEFINICIÓN

La rinitis alérgica es una reactividad anormal del organismo con base inmunitaria mediada por IgE.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas agudas consisten en obstrucción nasal repetida que se acompaña de secreción clara y abundante, prurito nasal y estornudos; otros síntomas relacionados, como epifora y ardor ocular, irritabilidad, letargia y anorexia, se pueden exacerbar por irritantes inespecíficos, como humo de cigarro, aerosoles, aromas fuertes e insecticidas. Los síntomas de rinitis crónica son menos claros; se manifiestan por secreción

Los datos del examen nasal incluyen membranas mucosas azulosas y pálidas, cornetes edematosos cubiertos con secreciones claras y delgadas. Algunos pacientes pueden presentar mucosa nasal eritematosa

constante, en menor cantidad y más densa, que con frecuencia ocasiona obstrucción nasal.

Los datos del examen nasal incluyen membranas mucosas azulosas y pálidas, cornetes edematosos cubiertos con secreciones claras y delgadas. Algunos pacientes pueden presentar mucosa nasal eritematosa. Las manifestaciones clínicas pueden replicarse mediante pruebas cutáneas o de provocación con alérgeno, a través de las cuales se obtienen dos formas de respuesta:

- **Reacción inmediata:** se observa a los pocos minutos de exposición y dura una o dos horas. Hay infiltrado de neutrófilos y es mediada por histamina.
- **Reacción tardía:** aparece después de tres a 11 horas y puede durar hasta 24 horas; se encuentra infiltrado leucocitario con eosinófilos y basófilos. Aún no se conocen los mediadores implicados; sin embargo, es posible que esté mediada por activación de mastocitos y basófilos a causa de contacto con el alérgeno.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de rinitis alérgica depende de la realización de historia clínica muy detallada con antecedentes familiares de atopia, así como forma de inicio que incluya tiempo, lugar y circunstancias. Hay antecedentes de tipo estacional, que por lo general se catalogan como polínicos (polen de plantas), o de tipo permanente (presentes en el hogar o el trabajo) que con frecuencia se refieren a polvos, ácaros y hongos.

La determinación de IgE específica contra varios alérgenos suele realizarse mediante pruebas *in vivo* e *in vitro*.

Pruebas *in vivo*

Cutáneas. Se efectúan mediante liberación de mediadores inflamatorios por mastocitos sensibilizados en un área de la piel (brazo o espalda) con inoculación de alérgenos posibles. A los cinco a 20 minutos aparece una lesión eritematosa y pruriginosa, la cual indica que los mastocitos de la piel tienen anticuerpos IgE específicos para ese alérgeno en su membrana (reacción inmediata); en la reacción tardía aparece una zona dolorosa sin prurito. Tienen el inconveniente de que en ocasiones son positivas a uno o más alérgenos comunes en ausencia de síntomas alérgicos. El grado de positividad puede variar de acuerdo con el sitio anatómico o la potencia de los extractos del lote.

De provocación. Consisten en exposición directa de la mucosa nasal al alérgeno sospechoso. Permiten identificar mejor el alérgeno causante cuando se han presentado pruebas cutáneas positivas para varios de ellos.

La desventaja de estas pruebas es que la intensidad de las reacciones es impredecible, por lo que pueden ocurrir manifestaciones graves (broncospasmo intenso), de manera que deben ser realizadas por personal experimentado en centros adecuados.

Pruebas *in vitro*

En algunos pacientes resulta de mayor utilidad la prueba de radioalergoabsorbencia (*radioallergosorbent test*, RAST), que mide los niveles séricos de IgE total, así como la prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzimas (ELISA), de alta sensibilidad. Sin embargo, en pacientes atópicos tienen utilidad clínica limitada (40%), ya que podrían cursar con valores séricos normales; asimismo, la IgE está elevada en algunas enfermedades no atópicas, que se mencionan en el cuadro 303-1.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Rara vez se encuentran frotis nasales positivos (con más de 20% de eosinófilos) en personas sanas o con rinitis no alérgica. Numerosos neutrófilos en el frotis nasal indican infección.

Cuadro 303-1. Enfermedades atópicas**Inmunodeficiencias**

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Síndrome de hiper-IgE

Neoplasias

Linfoma de Hodgkin

Mieloma de IgE

Infecciones por helmintos**Otras**

Nefritis intersticial por fármacos

Síndrome nefrótico idiopático

Pénfigo

Dermatosis crónica no atópica

Enfermedades hepáticas crónicas y agudas

Fibrosis quística

Aspergilosis broncopulmonar

También debe hacerse diagnóstico diferencial de rinitis alérgica estacional con infecciones virales de vías respiratorias superiores, uso excesivo de gotas de aerosoles nasales y de medicamentos específicos (hormonas ováricas, derivados de reserpina, hidralacina, ácido acetilsalicílico y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos).

Las manifestaciones de infección de vías respiratorias superiores duran menos de una semana; comprenden fiebre, dolor y presencia de neutrófilos en secreciones. Asimismo, deben descartarse alteraciones nasales estructurales, como desviación del tabique, y trastornos endocrinos, como hipotiroidismo, mastocitosis nasal o rinitis persistente no alérgica de causa desconocida (rinitis vasomotora).

TRATAMIENTO

Depende de tres tipos de medidas: evitar los alérgenos causales, uso de antihistamínicos y administración de inmunoterapia específica del alérgeno.

Para disminuir la exposición a polvos, se sugiere colocar cubiertas a prueba de polvo sobre colchones, cojines y otros enseres. Asimismo, deben evitarse actividades al aire libre durante la época de pólenes, contacto con esporas de moho que se encuentran en el heno y tareas como barrer hojas o segar pastos. También hay que evitar contacto con irritantes inespecíficos que exacerben las manifestaciones clínicas, como contaminación, tabaquismo y polvos, entre otros.

Los medicamentos que se utilizan con mayor frecuencia son antihistamínicos que bloqueen los receptores H₁. La terfenamina (antihistamínico con escaso efecto sedante) se administra por vía oral en dosis de 60 mg dos veces al día; el astemizol, en dosis de 10 mg una vez al día.

El tratamiento antihistamínico aislado a menudo es insuficiente. En estos casos se recomienda administración oral de fármacos simpaticomiméticos, que incluyen fenilpropanolamina e hidrocloreto de pseudoefedrina. El sulfato de pseudoefedrina (simpaticomimético de duración prolongada) puede ser útil en dosis de 120 mg dos veces al día. También hay combinaciones de antihistamínicos y descongestivos.

Si después de administrar estos medicamentos y aplicar estas medidas los síntomas no disminuyen, se recomienda aplicación intranasal de solución de cromoglicato de sodio o de nedocromil sódico, que impide la liberación de moduladores de células cebadas, o corticosteroides (dipropionato de beclometasona); la dosis de cromoglicato sódico o nedocromil sódico suele ser una inhalación en cada narina tres o cuatro veces al día. La dexametasona intranasal puede usarse sola o en combinación con antihistamínicos. El principal efecto colateral de los esteroides intranasales es la irritación nasal local.

La inmunoterapia consiste en administración de extractos alérgicos específicos que se inyectan por vía subcutánea en intervalos semanales de manera gradual hasta alcanzar el nivel de mantenimiento. Los pacientes que reciben esta terapéutica sufren

El tratamiento antihistamínico aislado a menudo es insuficiente. En estos casos se recomienda administración oral de fármacos simpaticomiméticos, que incluyen fenilpropanolamina e hidrocloreto de pseudoefedrina

diversos cambios inmunológicos, que incluyen alteraciones de las reacciones inmunitarias celulares y humorales contra alérgenos, como las siguientes:

- Aumento de anticuerpos IgG específicos contra alérgenos.
- Menor aumento estacional de IgE específica contra alérgenos.
- Desarrollo de anticuerpos antiidiotípicos contra IgE específica contra alérgenos.
- Menor liberación de histamina de basófilos en algunos pacientes alérgicos.
- Reducción de la proliferación de linfocitos y linfocina en respuesta a alérgenos inmunizantes.
- Desarrollo de células T supresoras específicas contra alérgenos.

De los cambios inmunológicos anteriores, el desarrollo de una respuesta de IgG específica es el único que se correlaciona de manera constante con la eficacia clínica de la inmunoterapia.

LECTURAS RECOMENDADAS

Mathews KP. Respiratory atopic disease. JAMA 1982;248:2587.
Nacierlo RM. Allergic rhinitis. N Engl J Med 1991;325:86.

304 ■ Laberintitis aguda no supurativa

José Luis Huerta Suárez

DEFINICIÓN

La neuronitis vestibular o vestibulitis es la forma de presentación más frecuente; consiste en pérdida completa y repentina de la función vestibular unilateral, cuya traducción clínica es vértigo sin alteraciones auditivas

La cocleovestibulitis es de presentación menos común; se caracteriza por alteraciones auditivas además de vértigo

El término laberintitis aguda abarca dos entidades: la que presenta sólo afección vestibular y la que afecta tanto la porción vestibular como la coclear. El término más común para designar la forma vestibular sola es neuronitis vestibular o vestibulitis; es la forma de presentación más frecuente, y consiste en pérdida completa y repentina de la función vestibular unilateral, cuya traducción clínica es vértigo sin alteraciones auditivas. Cuando la afección incluye las porciones vestibular y coclear se denomina cocleovestibulitis o parálisis cocleovestibular; es una forma de presentación menos común y se manifiesta tanto por síntomas vestibulares como cocleares.

ETIOLOGÍA

La laberintitis aguda es una enfermedad poco común, de causa por lo general desconocida. Se ha observado tendencia epidémica en su presentación, lo cual sugiere relación (no corroborada) con agentes virales. Algunos pacientes refieren antecedentes de infecciones de vías respiratorias superiores, y en otros se ha relacionado con agentes virales específicos, como los de sarampión, parotiditis, influenza, rubéola, mononucleosis infecciosa y herpes zoster.

Otras causas incluyen sustancias que condicionan toxicidad a nivel del sistema cocleovestibular; tal es el caso de los aminoglucósidos, que pueden condicionar alteraciones permanentes.

FISIOPATOLOGIA

El equilibrio es una función compleja determinada por la interacción de tres sistemas sensoriales: el sistema visual, la sensibilidad propioceptiva musculoesquelética y el sistema vestibular del oído interno. Las señales constantes que se derivan de estos sistemas permiten la percepción del movimiento y la programación de los cambios posturales para controlar orientación espacial, estática postural, locomoción y movimientos oculares.

En presencia de enfermedad, las alteraciones o estímulos anormales que afectan al sistema vestibular suscitan una combinación de trastornos perceptivos (vértigo), oculomotores (nistagmo), posturales (ataxia) y neurovegetativos (náuseas, vómito). Cuando la afección incluye la porción coclear, se presentan hipoacusia y acúfeno.

Las alteraciones del sistema vestibular suscitan una combinación de trastornos perceptivos (vértigo), oculomotores (nistagmo), posturales (ataxia) y neurovegetativos (náuseas, vómito). Cuando hay daño coclear, se presentan hipoacusia y acúfeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

De manera clásica, el paciente que sufre laberintitis aguda se muestra angustiado y el vértigo le representa un síntoma grave y amenazante. El curso clínico es característico; las manifestaciones predominantes son aparición de vértigo súbito e intenso que se exacerba con movimientos corporales, sobre todo de la cabeza, y la presencia de náuseas, vómito y manifestaciones de tipo adrenérgico, como sudación profusa y palidez.

El vértigo puede durar varios días y tiene declinación progresiva. La recuperación es completa, aunque en algunos pacientes la función vestibular no se recupera del todo, y queda como secuela cierto grado de mareo e inseguridad para la marcha. Las recaídas pueden presentarse hasta en 20% de los pacientes, aunque con síntomas de menor intensidad.

Los sujetos con daño coclear muestran además algún grado de hipoacusia o acúfeno.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa en la historia clínica del paciente, así como en la exploración cuidadosa de la función vestibular y neurológica, para discernir entre las diferentes causas de vértigo. El examen otoscópico es normal y no aporta elementos útiles.

El paciente presenta nistagmo espontáneo con movimientos hacia el oído sano y desviación del cuerpo hacia el laberinto afectado.

La evaluación vestibular mediante prueba calórica muestra arreflexia o hiporreflexia en el oído afectado. Los resultados de este examen pueden permanecer anormales aun después de la etapa aguda de la enfermedad, sobre todo en pacientes cuya recuperación fue incompleta.

El diagnóstico depende del examen otoscópico normal; del nistagmo espontáneo con movimientos hacia el oído sano y desviación del cuerpo hacia el laberinto afectado de la evaluación vestibular mediante prueba calórica, que muestra arreflexia o hiporreflexia en el oído afectado.

Diagnóstico diferencial

La laberintitis aguda debe distinguirse de otras enfermedades que cursan con vértigo de origen periférico, entre las que se incluyen enfermedad de Ménière, vértigo postural paroxístico benigno, insuficiencia vertebrobasilar y tumores del ángulo pontocerebeloso.

TRATAMIENTO

En la actualidad no hay tratamiento etiológico para esta enfermedad; sólo se dispone de medidas de tipo sintomático.

En la etapa aguda se recomienda usar fármacos con efecto antivertiginoso, como difenidol, que puede administrarse por vía oral o parenteral. Otros fármacos antihistamínicos H1, como difenhidramina, dimenhidrinato y prometazina, y algunas fenotiazinas, como clorpromazina y tietilperazina, muestran efectividad en el control del vértigo como síntoma principal de laberintitis.

Los pacientes pueden beneficiarse con la administración de agentes ansiolíticos, como benzodiazepinas, para controlar la angustia que acompaña a la etapa aguda. En la

El tratamiento consiste en ansiolíticos, antihistamínicos, bloqueadores de calcio y esteroides.

actualidad se emplean fármacos bloqueadores del calcio, como cinarizina y flunarizina, con probada efectividad en el tratamiento de estos trastornos. Se recomienda utilizar este tipo de fármacos durante un periodo medio de 20 a 30 días para evitar recurrencias.

Algunos autores recomiendan el uso empírico de corticosteroides en la etapa aguda; sin embargo, no se ha probado que modifiquen el curso de la enfermedad ni que reduzcan la intensidad de los síntomas, por lo que su uso es controvertido.

LECTURAS RECOMENDADAS

Avila A. Vértigo: ¿se ha avanzado en su diagnóstico? Med Clin 1993; 100:174.
Schuknecht HF. Pathology of the Ear. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992.

305 ■ Faringoamigdalitis

Eduardo Chuquiure Valenzuela

DEFINICIÓN

La faringoamigdalitis es una de las enfermedades más frecuentes de las vías respiratorias; en la mayor parte de los casos su etiología es de origen viral, pero también pueden ocasionarla diversos tipos de bacterias, por lo que el curso clínico suele ser autolimitado.

ETIOLOGÍA

El agente viral que causa faringoamigdalitis con mayor frecuencia es el rinovirus y se le atribuyen más de 20% de los casos, en tanto que 10 a 15% se debe a otros agentes virales respiratorios (cuadro 305-1). Cabe señalar que hay diversos factores que influyen en la epidemiología, como edad, clima, estación del año, condición del huésped, así como los métodos diagnósticos empleados. El agente bacteriano de mayor importancia es *Streptococcus pyogenes* (estreptococo hemolítico beta del grupo A), al que se atribuyen 15 a 30% de los casos de faringoamigdalitis; otros gérmenes, como *H. influenzae* y gonococo, son mucho menos frecuentes.

Cuadro 305-1. Causas de faringoamigdalitis

Virales

Rinovirus
Coronavirus
Adenovirus
Herpes simple
Parainfluenza
Influenza
Coxsackie A
Epstein-Barr
Citomegalovirus

Bacterianas

Streptococcus pyogenes
Neisseria gonorrhoeae
Corynebacterium diphtheriae
Mycoplasma pneumoniae

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico se fundamenta en antecedentes epidemiológicos y presentación de los síntomas. La variabilidad del cuadro clínico depende del agente etiológico.

Faringoamigdalitis viral

Cuando el trastorno es de origen viral, por lo general hay molestias faríngeas leves que se acompañan de dolor de garganta, molestias nasales, tos y fiebre. Cuando la infección es por virus de la influenza, el enfermo puede referir mialgias, cefalea y tos; hay fiebre, que suele alcanzar 38.5°C. No hay adenopatía dolorosa ni exudado faríngeo. Los síntomas pueden desaparecer en tres a cuatro días; en cambio, la elevación de la temperatura puede persistir durante una semana.

Cuando los adenovirus originan faringoamigdalitis hay franco dolor de garganta, mialgias, cefalea, mareos y escalofríos. Los síntomas pueden durar cinco a siete días. En epidemias veraniegas es frecuente observar vinculación con conjuntivitis folicular y adenopatía preauricular. No hay diferencia clínica en casos de herpes simple, pero éste puede ocasionar faringitis ulcerativa y exudativa.

El virus Coxsackie A provoca herpangina, que se manifiesta por vesículas en paladar blando, úvula y pilares amigdalinos anteriores; puede haber disfagia y fiebre. En la mayor parte de los casos de mononucleosis infecciosa ocasionada por virus Epstein-Barr hay faringitis o amigdalitis exudativa que se acompaña de anorexia, fatiga, adenopatías generalizadas y esplenomegalia. El cuadro clínico de infección por citomegalovirus es similar, excepto por ausencia de esplenomegalia.

El virus Coxsackie A provoca herpangina, que se manifiesta por vesículas en el paladar blando, úvula y pilares amigdalinos anteriores; puede causar disfagia y fiebre

Faringoamigdalitis bacteriana

Las molestias de la faringoamigdalitis estreptocócica al inicio son leves e indistinguibles de la faringitis que acontece durante el resfriado común; luego se manifiesta por fiebre alta (39.5 a 40°C), cefalea, disfagia, vómito, dolor faríngeo, ataque al estado general, mialgias y artralgias. En la exploración física se observa franca hiperemia de faringe, amígdalas y paladar blando. En los pilares amigdalinos hay exudado purulento. Asimismo, hay evidencia de linfadenitis cervical dolorosa. Las cepas de *S. pyogenes* productoras de toxina eritrogénica se manifiestan con el exantema propio de la escarlatina. La característica clínica de la angina de Vincent, que se debe a infección por aerobios y espiroquetas, es una ulceración necrótica amigdalina rodeada por una membrana grisácea; los enfermos cursan con halitosis.

El absceso periamigdalino es una infección ocasionada por anaerobios que se observa con frecuencia en el tercer decenio de vida. Los enfermos presentan disfagia, dolor laríngeo y edema periamigdalino con desplazamiento amigdalino del lado afectado, aunque la lesión puede ser bilateral.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El enfoque clínico orienta el diagnóstico. Son pocos los auxiliares de diagnóstico-que han mostrado eficacia. En la fórmula blanca, la infección viral se manifiesta por recuento normal o discreto aumento leucocitario, con predominio de linfocitos. En cambio, si la faringoamigdalitis es de origen bacteriano, su comportamiento consiste en leucocitosis con neutrofilia.

El cultivo de exudado faríngeo es útil para identificar bacterias causantes de este trastorno. Su empleo se justifica sólo en los siguientes casos: a) para corroborar etiología poco común de faringoamigdalitis, y b) pacientes en quienes se requiera distinguir entre etiología viral y por estreptococo hemolítico beta del grupo A. No se recomienda para diagnosticar infección de vías respiratorias superiores diferente a faringoamigdalitis e infección de vías respiratorias inferiores, así como en enfermos con fiebre de origen oscuro y pacientes inmunodeprimidos asintomáticos, por su baja sensibilidad y especificidad.

Cuadro 305-2. Esquema antimicrobiano

<i>Fármaco</i>	<i>Vía</i>	<i>Dosis</i>	
Penicilina V	Oral	250 000 UI	c/6-8 h
Penicilina procaínica	IM	800 000 UI	c/24 horas x 10 días
Penicilina benzatínica	IM	1 200 000 UI	Dosis única
Eritromicina	Oral	250 mg	c/6 h x 10 días

TRATAMIENTO

En casos de faringoamigdalitis de origen viral sólo se aplican las medidas de apoyo acostumbradas (reposo en cama, ingesta de líquidos, antipiréticos y analgésicos; debe evitarse el uso de antimicrobianos). Es controvertido el uso de vacunas y agentes antivirales.

En cambio, el manejo de antimicrobianos en faringoamigdalitis de etiología bacteriana, aunado a medidas sintomáticas, acorta la duración de la enfermedad, evita la aparición de complicaciones supurativas y reduce el riesgo de fiebre reumática aguda. Por ello, en casos de cuadro clínico sugerente o comprobado de infección estreptocócica se requiere tratamiento con antibióticos; se recomienda administrar penicilina V por vía oral (250 000 unidades cada seis a ocho horas en adultos, y 50 000 unidades/kg/día en niños divididas en cuatro dosis). El uso de penicilina procaínica erradica al estreptococo en tres a diez días, igual que la penicilina benzatínica en dosis única (cuadro 305-2). En enfermos alérgicos a la penicilina puede usarse eritromicina. La penicilina oral, en las dosis antes indicadas, es el tratamiento de elección para la angina de Vincent. El absceso periamigdalino por lo general requiere drenaje quirúrgico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Lizker A, Aguilar J, Alvarez T, y col. El cultivo de exudado faríngeo, observaciones sobre su uso habitual. *An Ori Méx* 1993;38:61-3.
- Lunberg G. Paediatricians diagnostic approach to pharyngitis and impact of CLIA 1988 on office diagnostic test. *JAMA* 1994;271:234-8.
- Peters G, Smith A. Group A streptococcal infections of the skin and pharynx. *N Engl J Med* 1977;297:311-6.
- Shvartzman P, Tobenkin H, Posentznais A, et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxycillin once a day. *BMJ* 1993;306:1170-3.

306 ■ Otitis media

David Gómez Escamilla

DEFINICIÓN

La otitis media es un proceso inflamatorio del oído medio que incluye también la trompa de Eustaquio y la mastoides.

CLASIFICACIÓN

Según su duración, la otitis media se puede clasificar en: a) otitis media aguda, de hasta dos semanas de duración; b) otitis media subaguda, de tres semanas a tres meses de duración, y c) otitis crónica, de más de tres meses de duración.

La otitis se clasifica en miringitis, otitis media supurativa, otitis media secretoria, otitis media crónica, otitis media crónica supurativa y otitis media crónica con derrame

La clasificación más aceptada es la del IV Simposio Internacional de Otitis Media; es decir: *a)* miringitis, que ocurre sola o en vinculación con otitis externa; *b)* otitis media aguda supurativa, u otitis media típica con infección clínica detrás de un tímpano enrojecido; *c)* otitis media secretoria u otitis media sin infección clínica y no supurativa; *d)* otitis media crónica; *e)* otitis media crónica supurativa en la que hay supuración crónica procedente del oído medio a través de una perforación timpánica, y *f)* otitis media crónica con derrame o inflamación no resuelta de la cavidad del oído medio que no cursa con otorrea.

OTITIS MEDIA SUPURATIVA

Es una infección bacteriana aguda. Ocurre con mayor frecuencia en niños que en días previos padecieron infección de vías respiratorias superiores. La reactividad de las vías aéreas explica algunos casos. Puede ser supurativa o purulenta. Los gérmenes más comunes son *Streptococcus pneumoniae* (35% de los casos), *H. influenzae* (25%) y *Moraxella catarrhalis* (14%). También puede ser causada por algunos virus, pero se consideran agentes indirectos. Se ha informado de casos de bacterias resistentes a antibióticos (cuadro 306-1).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en tres aspectos: *a)* síntomas de infección, como otalgia, fiebre, irritabilidad y trastornos del sueño; *b)* otoscopia: membrana timpánica gris y enrojecida, con pérdida del triángulo luminoso, necrosis o perforación, y *c)* timpanometría: su utilidad radica en confirmar el diagnóstico, pero no sustituye a la otoscopia.

Tratamiento

Es necesario usar antibióticos eficaces contra patógenos comunes con adecuada penetración al oído medio y que puedan inhibir a las lactamasas beta. Se recomiendan fármacos como amoxicilina, amoxicilina más clavulanato, trimetoprim con sulfametoxazol o eritromicina con sulfas. La administración de antihistamínicos y descongestivos nasales no ha demostrado utilidad; sin embargo, pueden causar mejoría sintomática.

Si hay mala respuesta se debe sospechar resistencia bacteriana y evaluar cambios de antibióticos, de preferencia con base en cultivos. En caso necesario, se recomienda tratamiento quirúrgico.

Cuadro 306-1. Otitis media aguda supurativa*

Diagnóstico

Otalgia
Fiebre
Irritabilidad
Trastornos del sueño
Membrana timpánica gris y enrojecida, con pérdida del triángulo luminoso
Necrosis y perforación
Otoscoopia neumática
Timpanometría

Tratamiento

Antibióticos
Antihistamínicos y descongestivos
Quirúrgico

* En este trastorno hay entrada de bacterias al oído medio por excesiva permeabilidad, más que por obstrucción.

OTITIS MEDIA SECRETORIA

Definición y etiología

La otitis media secretoria es un padecimiento del oído medio que se caracteriza por líquido en el oído medio, integridad de la membrana timpánica y cambios histológicos, bioquímicos e inmunitarios de la mucosa y la submucosa de la caja (cuadro 306-2).

Este trastorno es más frecuente en niños; en el adulto por lo común es unilateral y se presenta después de infección viral o bacteriana del oído medio; puede ser el signo temprano de neoplasia maligna (p. ej., carcinoma epidermoide de nasofaringe), tal vez por alteración del drenaje linfático de la trompa y del oído medio en etapa temprana.

En la patogenia de esta enfermedad intervienen factores propios de la estructura del oído medio y de la trompa de Eustaquio, pero también se conocen factores microbiológicos, inmunitarios y enzimáticos. Se produce moco en forma excesiva por causa indeterminada, aunque hay dos hipótesis: producción "ex vacuo" e inflamación con infección.

Diagnóstico

El diagnóstico depende de la historia clínica. Suele ser una enfermedad silenciosa que se caracteriza por fluctuaciones en la sintomatología, la cual depende de la edad del paciente. La otoscopia (de preferencia con manguito de insuflación de aire) o la otomicroscopia son determinantes para el diagnóstico; con el último método se detectan color rojizo (92% de los casos), brillo modificado (86%), grosor aumentado (78%), vascularidad aumentada (75%), ocupación total (91 %), atrofia (9.8%) y hialinización (9.3%).

Tratamiento

Hay controversia al respecto, pero se recomienda el uso de esteroides, como metilprednisolona (1 mg/kg/día durante cinco días, con reducción paulatina de la dosis hasta suspender el fármaco en cinco días más). Si se demuestran bacterias es necesario administrar antibióticos. En caso de alergia agudizada se sugiere el uso de antihistamínicos. Los anticongestivos nasales son inútiles.

OTITIS MEDIA CRÓNICA

Definición y etiología

El problema básico en este trastorno es la disfunción de la trompa de Eustaquio por diversas causas, como obstrucción física completa e incapacidad neuromuscular para abrirse, lo que ocasiona proliferación bacteriana (cuadro 306-3).

Cuadro 306-2. Otitis media secretoria*

Diagnóstico

ta otomicroscopia muestra las siguientes alteraciones en la membrana timpánica:

- Distensión (91%)
- Enrojecimiento (92%)
- Opacidad (86%)
- Atrofia (9.8%)
- Hialinización (9.3%)

Tratamiento

- Esteroides
- Antibióticos
- Antihistamínicos

* En la otitis media secretoria hay excesiva producción de moco manifestada sobre todo por hipoacusia.

Cuadro 306-3. Otitis media crónica*
Diagnóstico

Otorrea

Hipoacusia

La otoscopia muestra perforación del tímpano, con drenaje recurrente o intermitente

Cultivos

Tomografía axial computada

Tratamiento

Erradicación de la infección

Reconstrucción del oído medio

• En la otitis media crónica hay disfunción de la trompa de Eustaquio por diversas causas, lo que ocasiona proliferación bacteriana.

Histopatología

Aunque la patogenia de la otitis media crónica supurativa y la otitis media crónica con derrame son diferentes, tienen algunas similitudes, como aumento de células caliciformes que se debe a un posible intento del oído de aliviar por sí mismo la inflamación. En ambos casos la submucosa se encuentra engrosada. El edema inicial es reemplazado después por fibrosis. En ambas alteraciones es común la desvascularización.

Diagnóstico

Es muy importante analizar los antecedentes, ya que suele haber infecciones de vías respiratorias desde la infancia. La otitis media recurrente puede predisponer a la crónica supurativa. Los síntomas más frecuentes son hipoacusia y otorrea. La otoscopia demuestra perforación del tímpano. La exploración con otomicroscopia es más certera; con frecuencia se observa perforación timpánica que no cierra, drenaje recurrente o intermitente, e incluso perforación puntiforme. Si hay perforación se puede explorar de manera directa el oído medio, y quizá se encuentre secreción mucopurulenta o hemorrágica.

Auxiliares de diagnóstico

El cultivo muestra gramnegativos. La valoración radiológica es útil, sobre todo si se sospecha afección de mastoides o estructuras vecinas. La tomografía axial computada brinda mayor información en la otitis media crónica supurativa; debe ordenarse estudio en plano axial no contrastado. Los estudios por resonancia magnética no tienen buena definición para partes óseas; sin embargo, son útiles para valorar partes blandas.

Complicaciones

Se han descrito abscesos de mastoides, subgaleales, periauricular intrafaríngeo o de la nuca, así como condritis y mastoiditis aguda, laberintitis, fistula mastoidea, abscesos de Bezold y pseudobezold, y algunas complicaciones intracraneales, como meningitis o infección subdural.

Tratamiento

Se recomienda dividirlo en dos fases: erradicación de la infección, en que se usan antibióticos con base en cultivos y antibiogramas, y reconstrucción del oído medio.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Lizker A, Aguilar J, Alvarez T, y col. El cultivo de exudado faríngeo, observaciones sobre su uso habitual. *AnOrlMéx* 1993;38:61.
- Lunberg G. Paediatricians diagnostic approach to pharyngitis and impact of CLIA 1988 on office diagnostic test. *JAMA* 1994;271:234.
- Peters G, Smith A. Group A streptococcal infections of the skin and pharynx. *N Engl J Med* 1977;297:311.
- Shvartzman P, Tobenkin H, Rosentznais A, et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxycillin once aday. *BMJ* 1993;36:1170.

307 ■ Sinusitis

Araceli Arrioja Guerrero

CONCEPTO

La sinusitis es un proceso patológico que se caracteriza por inflamación e infección de los senos paranasales. Las cavidades (que junto con la nariz y los cornetes forman parte del aparato respiratorio superior, cuya función es filtrar, humectar y calentar el aire inspirado) se encuentran cerradas, estériles, recubiertas por epitelio cilíndrico ciliado.

EPIDEMIOLOGÍA

El National Center for Health Statistics de Estados Unidos estima que 0.5% de las infecciones de vías respiratorias (resfriados comunes, por lo común virales) se complican con sinusitis, y que alrededor de 32.2 millones de estadounidenses han padecido este trastorno. La incidencia de sinusitis se correlaciona con la de infección de vías respiratorias superiores; tiene mayor prevalencia durante el invierno en la población general y en primavera en nadadores sometidos a barotrauma o inmersión.

FISIOPATOLOGÍA

Se ha demostrado que durante un resfriado común, por lo general secundario a rinovirus, ocurre oclusión transitoria por: *a)* proceso inflamatorio del complejo osteomeatal, que interfiere con el drenaje de secreciones en 77% de los casos, lo que a su vez favorece estasis y proliferación bacteriana (cuadro 307-1), o *b)* procesos alérgicos que favorecen hipertrofia de la mucosa, exposición a irritantes químicos, alteraciones anatómicas (como desviaciones de tabique, pólipos o tumores nasales) que obstruyen el libre drenaje de los senos paranasales. Aunque el paciente se recupere de la causa primaria que lo predispuso a lesión de la mucosa del complejo osteomeatal, la mucosa sinusal queda inflamada, edematosa o infectada, con disminución del aclaramiento mucociliar, inhibición de la función de células fagocíticas y disminución de inmunoglobulinas, lo que favorece la aparición de sinusitis.

ETIOLOGÍA

En el cuadro 307-2 se muestran los agentes causales más frecuentes de sinusitis agudas adquiridas en la comunidad, en tanto que las adquiridas después de manipulación o patología dental se originan por anaerobios, estreptococos y bacilos gramnegativos; los

Cuadro 307-1. Factores predisponentes de sinusitis

Obstrucción del complejo osteomeatal
Infección de vías aéreas superiores
Rinitis alérgica
Desviación del tabique nasal
Hipertrofia adenoidea
Tumores o pólipos nasales
Cuerpos extraños en la nariz
Abuso de descongestivos nasales tópicos
Atresia de coanas
Factores ambientales
Nadadores y clavadistas
Barotrauma
Infección dental
Abscesos periodontales
Abscesos periapicales
Fístulas oroantrales posextracción
Alteraciones en el movimiento mucociliar
Fibrosis quística
Síndrome del cilio inmóvil
Síndrome de Kartagener
Intrahospitalarios
Sondas nasofaríngeas
Sondas nasotraqueales
Por inmunodeficiencia
SIDA
Uso crónico de corticosteroides
Hipogammaglobulinemia
Otros
Fracturas nasales y craneales

sujetos inmunodeprimidos son muy susceptibles a infecciones por *S. pneumoniae*, *Legionella*, *Pneumophila*, *Acantamoeba castellanii*, además de los gérmenes bacterianos y virales ya mencionados, así como a infecciones micóticas (aspergilosis, coccidioidomicosis), fúngicas o por *Rhizopus oryzae* (causante de la mucormicosis). En la sinusitis crónica predominan bacterias anaerobias: peptostreptococos, corinebacterias, especies de *Bacteroides* y *Veillonella*, asociadas a *S. aureus* en 17% de los casos, a *Streptococcus viridans* en 14% y a *H. influenzae* en 10 por ciento.

Cuadro 307-2. Etiología microbiana de la sinusitis aguda

Agente microbiano	Porcentaje de casos en adultos
Bacterias	
<i>S. pneumoniae</i>	31 (20 a 35)
<i>H. influenzae</i>	21 (6 a 26)
<i>S. pneumoniae</i> y <i>H. influenzae</i>	5 (1 a 9)
Bacterias anaeróbicas (<i>Bacteroides</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , especies de <i>Fusobacterium</i>)	6 (0 a 10)
<i>S. aureus</i>	4 (0 a 8)
<i>S. pyogenes</i>	2 (1 a 3)
<i>M. catarrhalis</i>	2
Bacterias gramnegativas	9 (0 a 24)
Virus	
Rinovirus	15
Virus de la influenza	5
Virus de la parainfluenza	3
Adenovirus	0

CLASIFICACIÓN

Sinusitis aguda es la que dura de un día a tres semanas; la subaguda tiene una evolución de tres semanas a tres meses, y se caracteriza porque el daño en la mucosa aún es reversible; la crónica tiene duración de más de tres meses, a pesar de que se administre tratamiento médico adecuado, y la recurrente se diagnostica cuando el paciente ha presentado más de cuatro episodios de sinusitis aguda en un periodo de seis meses (cuadro 307-3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas pueden ser desde sutiles hasta muy graves; dependen de su localización y evolución, y de la coexistencia con otras complicaciones que por lo general se vinculan con fiebre y rinorrea (92% de los casos), casi siempre viscosa, fétida y de aspecto purulento (cuadro 307-4).

Noventa por ciento de los enfermos cursan con dolor facial o cefalea, que puede localizarse en las regiones frontal, maxilar, orbitaria, periorbitaria o retroorbitaria; puede irradiar hacia vértex y occipucio, o ser difusa, continua, de intensidad variable, por lo común opresiva y que se incrementa con movimientos de la cabeza. En 94% de los casos hay sensación de plenitud nasal con voz nasal y dificultad para respirar, que se relaciona con alteraciones del olfato e incluso del gusto, así como halitosis, tos crónica seca o productiva (sobre todo nocturna y durante el decúbito dorsal), antecedentes de laringitis crónica, odinofagia y otalgia (secundaria a alteraciones en el libre drenaje de las trompas de Eustaquio). En todo sujeto con antecedentes de rinofaringoamigdalitis de más de 10 días de duración sin mejoría, a pesar de recibir tratamiento médico adecuado, debe investigarse sinusitis de manera intencional.

DIAGNOSTICO

En la exploración física se detecta dolor a la digitopresión en el área adyacente al seno afectado (sobre todo maxilar y facial), que se incrementa al inclinar la cabeza hacia adelante, así como edema palpebral, quemosis, proptosis, oftalmoplejía dolorosa y rinorrea anterior o posterior con datos de laringitis y adenomegalias.

Auxiliares de diagnóstico

Debe hacerse transiluminación de los senos paranasales, que resulta positiva en 25 % de los casos con sinusitis aguda, lo cual se manifiesta por opacidad del seno afectado; sólo

Cuadro 307-3. Clasificación de la sinusitis aguda

- | |
|--------------------------------|
| De acuerdo con su duración |
| a. Aguda |
| b. Subaguda |
| c. Crónica |
| d. Recurrente |
| De acuerdo con su localización |
| a. Maxilar |
| b. Frontal |
| c. Etmoidal |
| d. Esfenoidal |
| De acuerdo con su etiología |
| a. Bacteriana |
| b. Viral |
| c. Micótica |
| d. Alérgica |
| e. Química |

Cuadro 307-4. Manifestaciones clínicas

Rinorrea	92%
Dolor facial	90%
Plenitud nasal	94%
Halitosis	—
Disgeusia	—
Tos crónica	—

es útil en sinusitis maxilares y frontales. La rinoscopia completa y la otoscopia son estudios complementarios.

En la sinusitis aguda y subaguda también son útiles las radiografías de senos paranasales; las tradicionales son la proyección de Waters de senos maxilares; la de Caldwell para los etmoidales, y la de Chamberlain Towne para los frontales. Los datos radiológicos que sugieren sinusitis son: *a)* opacidad completa de los senos o presencia de nivel hidroaéreo, y *b)* engrosamiento de 5 mm de la mucosa del seno en adultos. Sin embargo, la radiografía normal no excluye sinusitis aguda, ya que hay 40% de falsos negativos y 36% de falsos positivos; algunos autores incluso mencionan sensibilidad hasta de 70 a 80% cuando se correlaciona con la clínica. Por ello, si después de administrar tratamiento médico adecuado hay datos de sinusitis crónica o recurrente, están indicadas la rinoendoscopia y la tomografía axial computada de senos paranasales con proyecciones coronales, que permiten adecuada visualización mucoperiosteica, del movimiento mucociliar y de las condiciones del complejo osteomeatal.

La resonancia magnética no ha mostrado utilidad en la sinusitis crónica, ya que el aire y el hueso emiten señales de intensidad similar que imposibilitan la detección de estructuras finas; de igual forma, la ultrasonografía de senos paranasales es poco sensible y específica. El aspirado de seno mediante punción antral es el único método de diagnóstico definitivo para la etiología de sinusitis infecciosa (ya que el cultivo de rinorrea posterior, rinorrea anterior o secreción de senos obtenida durante la rinoendoscopia no muestra sensibilidad ni especificidad a contaminación microbiana de nariz o bucofaringe); la única indicación son las sinusitis crónicas graves en pacientes inmunodeficientes con falla del tratamiento. En pacientes en quienes se sospeche proceso alérgico subyacente como factor predisponente, se sugiere realizar citología de moco nasal y pruebas de sensibilidad cutánea para valorar desensibilización.

Los datos radiológicos que sugieren sinusitis son: opacidad completa de los senos o presencia de nivel hidroaéreo, y engrosamiento de 5 mm de la mucosa del seno en adultos

La resonancia magnética nuclear y la ultrasonografía son de poca utilidad diagnóstica

El aspirado de seno mediante punción antral es el único método de diagnóstico definitivo para la etiología de sinusitis infecciosa; la única indicación es en sinusitis crónicas graves en pacientes inmunodeficientes con falla del tratamiento

COMPLICACIONES

Los casos graves pueden complicarse por diseminación a estructuras óseas (osteomielitis); celulitis, más frecuente en la sinusitis etmoidal (celulitis orbitaria), que se caracteriza por dolor y edema palpebral; quemosis; proptosis; limitación de los movimientos oculares por lesión de los pares craneales III, IV, VI, y dacriocistitis por extensión directa o diseminación venosa. Las complicaciones más graves son las del sistema nervioso central, como meningitis. En pacientes con historia de asma o bronquitis se presentan agudizaciones o recurrencias de los ataques agudos.

TRATAMIENTO

En la sinusitis crónica, además de identificar los factores predisponentes se recomienda usar antibióticos con esquemas de 10 a 14 días de duración, de preferencia amoxicilina por su baja toxicidad. Sin embargo, ante la alta frecuencia de cepas productoras de penicilinasas, puede iniciarse el manejo con trimetoprim con sulfametoxazol o cefalosporinas, o combinación de amoxicilina con clavulanato; los nuevos macrólidos del tipo de azitromicina y claritromicina han mostrado excelente respuesta terapéutica. En las sinusitis nosocomiales, los gérmenes implicados por lo regular son *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, enterobacterias y *S. aureus*, por lo que los aminoglucósidos, las cefalosporinas de segunda y tercera generación o la piperacilina son los

antibióticos de primera línea. De igual forma, se recomienda usar descongestivos tópicos del tipo de fenilefrina u oximetazolina, pero debe evitarse su uso prolongado. Son útiles los lavados nasales con soluciones salinas, el empleo de humidificadores calientes, y en caso de componente atópico, la administración crónica de antihistamínicos, además de esteroides tópicos como beclometazona, dipropionato y flumisolide. En casos de sinusitis crónica, además de las medidas anteriores debe prolongarse la terapéutica antimicrobiana hasta por cuatro semanas; si no hay mejoría, debe considerarse la posibilidad de tratamiento quirúrgico. En alteraciones como hipertrofia de los cornetes se ha utilizado incluso terapéutica con rayo laser, con muy buenos resultados.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Federick A. Chronic sinusitis: an update. *Am Fam Physician* 1992;45:2190.
 Lanza DC, Kennedy DW. Current concepts in the surgical management in chronic and recurrent acute sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:505.
 Robert D. Acute sinusitis: diagnosis and treatment update. *Am Fam Physician* 1991;44:2055.
 Stanfield H. The clinician's view of sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103:870.
 Gwaltney JM, Scheld WM, Sande ME, et al. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: A fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:457.

308 ■ Laringitis

Luis Alberto Lasses y Ojeda

DEFINICIÓN

La laringitis es la inflamación del tejido laríngeo y las cuerdas vocales, por lo general de etiología viral, que cursa con disfonía y tos sin estridor, a menudo vinculada con rinitis, laringitis o traqueobronquitis. Los agentes patógenos comunes pertenecen a la familia de los virus influenza y parainfluenza. En algunos informes se ha comprobado *M. catarrhalis* como causante de laringitis en adultos; también puede deberse a inhalación de tóxicos (tabaco, humos irritantes, etc.), o ser de tipo mecánico (desgaste por uso excesivo de la voz) o irritativo (como la secundaria a reflujo gastroesofágico).

La laringitis de origen infeccioso puede dividirse en aguda y crónica. En este capítulo se analizan estas variedades del trastorno.

EPIGLOTITIS AGUDA

La epiglotitis es una forma de laringitis aguda rápidamente progresiva. Los cambios inflamatorios incluyen principalmente la epiglotis, y pueden ocasionar obstrucción respiratoria aguda

Es una forma de laringitis aguda rápidamente progresiva. Los cambios inflamatorios incluyen principalmente la epiglotis, y pueden ocasionar obstrucción respiratoria aguda. La faringe y las cuerdas vocales no se afectan. Con frecuencia ocurre en niños de dos a siete años de edad, pero puede observarse en niños mayores e incluso en adultos.

En lactantes y niños, el agente causal más común es *H. influenzae* del tipo B, y son frecuentes los episodios de bacteriemia. En adolescentes y adultos se han comprobado agentes como *S. pneumoniae* y *S. aureus*.

Manifestaciones clínicas

Suelen iniciar con disnea rápidamente progresiva que debe considerarse como urgencia médica, ya que de no diagnosticarse y tratarse de inmediato puede ser fatal en las

primeras horas. Hay disfagia y odinofagia con rechazo a alimentos. Casi nunca se observan trastornos de la fonación. Los pacientes adoptan una posición vertical con ligera inclinación hacia el frente, para ayudar al drenaje de las secreciones.

El signo clínico más importante es la epiglotis aumentada de volumen, de color rojo brillante, que puede protruir hacia la faringe y la base de la lengua. Los pacientes que ya presentan esfuerzo respiratorio extremo pueden desarrollar obstrucción total de las vías aéreas cuando se intenta visualizar la epiglotis; por ello, ante la sospecha clínica es preferible optar por una imagen radiográfica lateral del cuello, que de ordinario muestra la prominencia de la epiglotis (signo del dedo gordo). La infección cursa con bacteriemia en alrededor de 90% de los casos, pero no son frecuentes las metástasis sépticas. Los cultivos de exudado faríngeo y los hemocultivos por lo general son positivos para *H. influenzae* tipo B.

Tratamiento

La primera decisión terapéutica a considerar es la intubación orotraqueal. En adultos, sobre todo si el cuadro tiene más de 12 horas de evolución, el riesgo de obstrucción completa es menor y el tratamiento puede ser más conservador.

Se emplea ampicilina en dosis de 200 a 400 mg/kg/día para el tratamiento con antibióticos; también se recomienda administrar abundantes líquidos para hidratación. En adultos, la terapéutica con antibióticos se basa en cefalosporina de tercera generación o aztreonam, administrados por vía parenteral. Los esteroides pueden ser útiles para limitar la progresión de la inflamación y el edema.

La extubación debe realizarse 24 a 48 horas después, cuando se demuestre disminución importante del edema supraglótico mediante laringoscopia directa.

Supraglotitis del adulto

La supraglotitis del adulto difiere de la forma pediátrica en que la inflamación no se limita por lo general a la epiglotis, sino que afecta múltiples sitios en laringe y orofaringe; también en que se debe a diferentes microorganismos. Cuando se logra aislar *H. influenzae*, se encuentra en relación con otros agentes infecciosos. Además de detectar otra variedad de agentes patógenos, se recomienda que la terapéutica con antibióticos cubra *H. influenzae*.

Los pacientes con frecuencia refieren disfagia, odinofagia y fiebre sostenida durante uno a dos días. Se presenta estridor dependiente del grado de obstrucción de las vías respiratorias, pero la disfonía y la disminución del volumen de la voz son características casi constantes. Los sujetos que muestran dificultad respiratoria dentro de las primeras ocho horas a menudo requieren intubación orotraqueal o traqueostomía; los que después de ocho horas del inicio de los síntomas no desarrollan datos de obstrucción de vías respiratorias pueden tratarse con cefuroxima o una cefalosporina de tercera generación (como cefotaxima). La resolución de los síntomas se espera en 36 a 48 horas.

Las manifestaciones clínicas suelen iniciar con disnea rápidamente progresiva que debe considerarse como urgencia médica, pues si no se diagnostica y se trata de inmediato puede ser fatal en las primeras horas

La primera decisión terapéutica a considerar es la intubación orotraqueal. En adultos, sobre todo si el cuadro tiene más de 12 horas de evolución, el riesgo de obstrucción completa es menor y el tratamiento puede ser más conservador

Los pacientes que muestran dificultad respiratoria dentro de las primeras ocho horas, a menudo requieren intubación orotraqueal o traqueostomía

LARINGOTRAQUEOBRONQUITIS AGUDA (CRUP)

Es una infección aguda de las vías respiratorias inferiores que se extiende hacia la laringe. Se considera un trastorno endémico que puede alcanzar proporciones epidémicas, en especial durante el invierno. La mayor incidencia se presenta en niños de uno a tres años de edad.

En general, el agente causal es un virus. Se han aislado virus parainfluenza tipo Y-4, pero no son raros los cultivos positivos para *H. influenzae*, estreptococo, estafilococo o neumococo. Hay inflamación de la membrana mucosa que cubre la vía respiratoria, seguida de congestión, edema y exudado.

Manifestaciones clínicas

Inicia con presencia evidente de tos "cruposa" y disfonía, así como anorexia y fiebre. Después ocurren deshidratación y disnea. Conforme aumenta la inflamación, puede

manifestarse estridor inspiratorio. La palidez y la cianosis por lo general preceden a la disminución de ruidos respiratorios, que se consideran signos de deterioro importante. La agitación con incremento de las frecuencias de pulso y respiratoria indica hipoxemia e hiperpnea.

Tratamiento

La sedación está contraindicada por la alteración de los centros respiratorios. No debe retardarse la decisión de emplear intubación orotraqueal en el momento indicado

Hay que hospitalizar al paciente para someterlo a observación estricta. Se deben utilizar humidificación ultrasónica con oxígeno suplementario, micronebulizaciones con presión positiva intermitente y antibióticos del tipo ampicilina con sulbactam o amoxicilina con ácido clavulánico; puede ser útil la administración de 100 a 250 mg de hidrocortisona intramuscular en el momento de la admisión. La sedación está contraindicada por la alteración de los centros respiratorios. No debe retardarse la decisión de emplear intubación orotraqueal en el momento indicado.

LARINGITIS TUBERCULOSA

Por lo general es secundaria a tuberculosis pulmonar. Muestra infiltrado celular; tejido de granulación en el pliegue interaritenoides; múltiples úlceras superficiales en cuerdas vocales y a nivel de epiglotis; pericondritis, y necrosis cartilaginosa.

Manifestaciones clínicas

Es común observar disfonía, tos, producción de esputo con estrías sanguíneas y dolor de oídos. En casos avanzados hay disnea por edema laríngeo y cicatrices retráctiles con destrucción de cartílagos adyacentes.

Diagnóstico

La biopsia es esencial para descartar la posibilidad de proceso maligno

La biopsia es esencial para descartar la presencia de proceso maligno. El granuloma, similar al que se presenta en el penfigoide, es subepitelial, en tanto que la localización en el pénfigo es intraepitelial.

El sitio más común de presentación es la parte posterior de la laringe (en el pliegue interaritenoides), seguido de la superficie laríngea de la epiglotis, aunque Thalier y colaboradores encontraron, en su estudio de 15 casos de laringitis tuberculosa, que 10 pacientes manifestaron afección en cuerdas vocales, cuatro sólo lesiones epiglóticas y dos lesiones en regiones aritenoides e interaritenoides.

Tratamiento

El tratamiento es similar al de tuberculosis pulmonar, con medidas adicionales, como reposo de la voz, analgésicos e inyección del nervio laríngeo superior con procaína o alcohol, así como traqueostomía si hay obstrucción de las vías aéreas superiores. La cirugía está indicada en casos de estenosis secundaria al proceso inflamatorio.

Pronóstico

Cuando se diagnostica y trata la infección en etapa temprana, el pronóstico es bueno; no ocurre lo mismo si las lesiones incluyen cartílagos, y sobre todo cuando hay lesiones irreparables.

LARINGITIS SIFILÍTICA

Definición y etiología

La laringitis sifilítica se debe a infección por *Treponema pallidum*; es muy rara en la forma congénita y más aún en la adquirida.

Manifestaciones clínicas

La laringe nunca se afecta en la etapa primaria de la enfermedad. Durante el estadio secundario son comunes la infección y el edema leve de la laringe, que se observa en parches a nivel de la mucosa; las lesiones son temporales y desaparecen con la resolución de esta fase. En la tercera etapa son característicos los gomas del daño laríngeo. El curso final de estas lesiones es aparición de úlceras, pericondritis y fibrosis.

Con frecuencia la disfonía es el único síntoma. No hay dolor. Conforme avanzan las lesiones puede presentarse dificultad respiratoria.

Diagnóstico

Se confirma mediante pruebas serológicas y biopsia de tejido laríngeo.

Tratamiento

Se orienta a la resolución de la sífilis con antibióticos. Si hay obstrucción respiratoria se realiza traqueostomía; puede requerirse cirugía reconstructiva para la estenosis laríngea grave.

ESCLEROMA DE LA LARINGE

Definición

Es la inflamación del tejido laríngeo a causa de infección por *Klebsiella rhinoscleromatis* (bacilo de von Frisch). En países desarrollados es un trastorno raro.

Manifestaciones clínicas

Inicia con ronquera y tos, y evoluciona hasta disnea progresiva. El sitio más común de presentación es la región subglótica; se observa palidez rosada y aumento de volumen por debajo de las cuerdas vocales.

Tratamiento

Se requiere terapéutica con antibióticos a base de estreptomicina y aplicación de esteroides locales. No es rara la necesidad de realizar traqueostomía.

LARINGITIS LEPMATOSA

Es una entidad patológica muy rara. La lepra afecta la laringe en 10% de los casos; el agente causal es *Mycobacterium leprae* o bacilo de Hansen. El tratamiento se orienta a la lepra; como medidas adicionales se recomienda aplicación de esteroides locales y traqueostomía cuando sea necesaria.

LARINGITIS DIFTÉRICA

Se debe a infección por *Corynebacterium diphtheriae*. Con frecuencia inicia de manera insidiosa, con disfonía y tos "cruposa" como primeros síntomas. En la inspección se

En la inspección se encuentra una membrana blanquecina a nivel de la laringe que puede removerse, lo que provoca hemorragia en capa

encuentra una membrana blanquecina a nivel de la laringe, que puede removerse, lo que provoca hemorragia en capa.

El tratamiento consiste en medidas generales, antitoxina diftérica, penicilina y traqueostomía cuando hay obstrucción de las vías aéreas superiores.

BLASTOMICOSIS

Definición y etiología

Es ocasionada por *Blastomyces dermatitidis*. Se presenta sobre todo en piel y pulmones; sin embargo, puede afectar la laringe de manera primaria. Se caracteriza por infiltración nodular difusa, fijación de las cuerdas vocales, úlceras y estenosis. El epitelio muestra hiperplasia marcada, y en ocasiones puede confundirse con carcinoma. En la biopsia se observan microabscesos característicos que contienen al agente patógeno, células gigantes y mononucleares.

Manifestaciones clínicas

Incluyen disfonía y tos que aparecen de manera temprana; la disnea y la disfagia son síntomas más tardíos. En etapas iniciales la mucosa laríngea se encuentra inflamada en forma difusa y es granular. Pueden observarse diminutos nódulos sobre las cuerdas vocales. En estadios avanzados, la ulceración de la mucosa se encuentra cubierta por un exudado verdoso y fétido, y bajo éste hay una capa granular roja brillante. Después se desarrolla fibrosis, fijación del aritenoides y estenosis. El tratamiento se basa en antimicóticos como anfotericina B.

HISTOPLASMOSIS

El agente causal es *Histoplasma capsulatum*. Por lo general se relaciona con histoplasmosis pulmonar. Las manifestaciones son similares a las de la blastomycosis. El tratamiento puede basarse en anfotericina B o sulfonamidas.

CANDIDIASIS

Los agentes causales son hongos levaduriformes del género *Candida albicans*, un microorganismo mucocutáneo que prolifera en pacientes tratados con antibióticos de amplio espectro, citostáticos o inmunodepresores. La enfermedad se caracteriza por la presencia de membranas blanquecinas que cubren una mucosa de color rojo brillante. El tratamiento se basa en soluciones tópicas de nistatina, aunque en ocasiones se requiere terapéutica sistémica con fluconazol o ketoconazol.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Becker M, Zbarren P. Neoplastic invasión of the laryngeal cartilage: comparison of the MR imaging and CT with histopathologic correlation. *Radiology* 1995;194:661.
- Bottenfield GW. Diagnosis and management of acute epiglottitis. Report of 90 consecutive cases. *Laryngoscope* 1980;90:822.
- Getrish SP, Jones AS, Watson DM, Wright RG. Adult epiglottitis. *Br Med J* 1987;295:183.
- Jackson-Menaidi CA, Dzul AL, Hofland RW. Allergies and vocal fold edema: a preliminary report. *J Voice* 1999;13(1):113.
- Schalen L, Christensen P, Eliasson I, Fex S, Kamme C, Schalen C. Inefficacy of penicillin V in acute laryngitis in adults. Evaluation from results of double-blind study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985;94:14.
- Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(5):672.

309 ■ Cancer de laringe

Rodolfo Cano Jiménez

INTRODUCCIÓN

El cáncer de laringe es la neoplasia de cabeza y cuello más común. Los tumores supraglóticos y los glóticos constituyen 99% de los cánceres de laringe. De los tumores malignos de laringe, 99% son carcinomas epidermoides, la mayor parte del tipo de células escamosas. Estas lesiones aparecen en el epitelio escamoso de las cuerdas vocales o en zonas de metaplasia mucosa de la endolaringe. En las cuerdas, pueden preceder al carcinoma etapas de transición, desde hiperqueratosis en zonas de metaplasia de la mucosa de la endolaringe hasta disqueratosis, carcinoma *in situ* y carcinoma microinvasor. El cáncer glótico suele diferenciarse bien; es de crecimiento lento y con metástasis tardías. El cáncer supraglótico y el infraglótico son menos diferenciados y tienen mayor tendencia a producir metástasis ganglionares antes de que el enfermo acuda al médico por primera vez. Al crecer, el tumor se extiende fuera de la cuerda hasta la región supraglótica, o con menor frecuencia a la región infraglótica. La invasión es lenta pero inexorable, y termina por perforar el cartílago tiroideo; produce lesión directa de los tejidos blandos de la glándula tiroidea y del cuello.

Los carcinomas epidermoides de células escamosas de localización supraglótica y glótica son las neoplasias más comunes de laringe, y en general de cabeza y cuello

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En Estados Unidos, el cáncer de laringe representa menos de 2% de las neoplasias: 1.62% en varones y 0.14% en mujeres. La relación varón:mujer varía de 5:1 a 11:1.

En México hubo 768 defunciones por cáncer de laringe en 1993, con tasa de 1.63/100 000 habitantes y relación varón:mujer de 5:1 en edades mayores de 65 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los primeros síntomas de lesiones en laringe se producen por interferencia de la fonación y la respiración. La ronquera es el primer síntoma, y puede ser leve e intermitente, pero se vuelve constante de manera paulatina; comienza sin importancia y evoluciona hasta que los sonidos se producen con dificultad. Entre otros síntomas vinculados se encuentran disnea, estridor y dolor intenso.

La obstrucción respiratoria es un signo tardío, aunque las lesiones pequeñas de las cuerdas vocales verdaderas producen mayor obstrucción que las lesiones un poco mayores de la región supraglótica e infraglótica; evoluciona hasta que el sujeto respira con visible esfuerzo, mediante el uso de músculos accesorios para forzar el aire a través de las cuerdas, en ocasiones con estridor audible. En estos casos, cualquier edema o inflamación, por leves que sean, pueden obstruir por completo la respiración. La disfagia y la odinofagia pueden ser evidentes; la tos crónica y la hemoptisis pueden indicar lesiones micóticas importantes. El aliento fétido, la pérdida de peso y la afección regional del cuello son signos tardíos de lesiones malignas de la laringe.

Todo enfermo con ronquera que persista más de tres a cuatro semanas requiere inspección minuciosa de cuerdas vocales por endoscopia directa e indirecta.

La ronquera es el primer síntoma de cáncer de laringe; puede ser leve e intermitente, pero se vuelve constante en forma paulatina; comienza sin importancia y evoluciona hasta que los sonidos se producen con dificultad. Entre otros síntomas vinculados se encuentran disnea, estridor y dolor intenso. La disfagia, la odinofagia, la tos crónica y la hemoptisis pueden indicar lesiones micóticas importantes. Todo enfermo con ronquera que persista más de tres a cuatro semanas requiere inspección minuciosa de cuerdas vocales por endoscopia directa e indirecta

PRONOSTICO

En un estudio de pacientes en tratamiento se informó 66% de supervivencia a cinco años; 78% en estadio I; 67% en estadio II; 60% estadio III, y 35% en estadio IV.

En un estudio de pacientes en tratamiento se informó supervivencia de 66% a cinco años; 78% en estadio I; 67% en estadio II; 60% estadio III, y 35% en estadio IV

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de cáncer de laringe son: tabaquismo, consumo de alimentos enlatados, exposición a bajas temperaturas, alcoholismo, persistencia de ronquera, ganglios linfáticos en cuello

Sokic y colaboradores informaron en su estudio la vinculación de siete factores de riesgo con cáncer laríngeo; el más importante es tabaquismo, seguido de consumo de alimentos enlatados, exposición a bajas temperaturas, alcoholismo, persistencia de ronquera y presencia de ganglios linfáticos en cuello.

CLASIFICACIÓN

Los estadios del cáncer de laringe son:

I: T1, NO, MO
II: T2, NO, MO
III: T1-3, N1, MO
T3, NO, MO
IV: todos, T, N2, MO
todos, T, Nx, M1
T4, NO, MO

A continuación se presenta la estadificación del complejo tumor-ganglios-metástasis (*tumor-regional nodes-metastasis*, TNM):

Tis	Carcinoma in situ
T1	Limitado a un sitio de las cuerdas vocales
T2	Más de un sitio o alteración de la movilidad de las cuerdas vocales
T3	Parálisis de las cuerdas vocales
T4	Invasión masiva a través de tejidos blandos o cartilago
NO	Ausencia de ganglios linfáticos cervicales clínicamente evidentes
N1	Un ganglio linfático solitario ipsilateral clínicamente evidente, ≤ 3 cm
N2	Ganglios linfáticos ipsolaterales clínicamente evidentes; solitario de 3 a 6 cm (N2a); de múltiples tamaños, ≤ 6 cm (N2b); bilateral o contralateral solitario, ≤ 6 cm (N2c)
N3	Ganglios linfáticos clínicamente evidentes > 6 cm
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

DIAGNOSTICO

El diagnóstico consiste en: examen con espejo o endoscopia faríngea y laríngea; ultrasonido de alta resolución, que puede identificar la mayor parte de los tumores laríngeos en estadio T2 y mayores extensiones extralaringeas; resonancia magnética nuclear, con especificidad de 84% y sensibilidad de 89%; tomografía axial computada, más específica (94%) pero menos sensible (66%)

El diagnóstico clínico con frecuencia se realiza mediante examen con espejo o endoscopia faríngea y laríngea. En caso de sospecharse el diagnóstico, deben realizarse exploraciones radiológicas y de endoscopia quirúrgica.

El ultrasonido de alta resolución es una técnica prominente en la valoración del carcinoma laríngeo. Puede identificar la mayor parte de los tumores laríngeos de estadio T2 y mayores, y detecta extensiones extralaringeas. Los tumores pequeños no se observan con esta técnica.

En un estudio en que se compararon la tomografía axial computada de cuello y la resonancia magnética nuclear para el diagnóstico de tumores de laringe, Becker y colaboradores concluyeron que la segunda fue menos específica (84 contra 94%) pero más sensible (89 contra 66%) que la primera para detectar invasión neoplásica de cartilago, pero no se pudo diferenciar entre cambios inflamatorios no neoplásicos y tumores, e indujo sobreestimación de invasión neoplásica.

Diagnóstico diferencial

Como el diagnóstico es relativamente fácil en ausencia de nódulos, el diagnóstico diferencial debe hacerse con lesiones benignas de la laringe, como pólipos, nódulos vocales, quistes de retención, hiperqueratosis y papilomas.

En caso de haber hemoptisis, el diagnóstico diferencial debe hacerse con patología pulmonar, tanto benigna como maligna; cuando hay adenomegalias cervicales, debe incluir neoplasias tiroideas, faríngeas, de tubo digestivo y linfoma.

TRATAMIENTO

Los estadios de los tumores supraglóticos, glóticos e infraglóticos se disponen de manera diferente, y para establecer el tratamiento adecuado es necesaria una definición ana-

tómica precisa. La característica anatómica única de drenaje linfático de laringe, aunada a la presencia de barreras locales a la extensión directa del tumor, hacen de la cirugía laríngea conservadora una elección razonable desde el punto de vista oncológico para lesiones especializadas.

La radioterapia es equivalente a la cirugía para tumores en estadios I y II, pero no para los tumores supraglóticos. El tratamiento es individualizado, mediante radioterapia o intervención quirúrgica.

De acuerdo con la localización, el tratamiento de elección consiste en lo siguiente:

- a. *Supraglótico*. La intervención quirúrgica está indicada en todas las categorías de tumor (laringectomía parcial o total, con disección ganglionar radical, unilateral o bilateral, o sin ésta).
- b. *Glótico*. Los T1 se curan con radioterapia externa, aunque la exéresis de la cuerda vocal afectada tiene la misma eficacia. Los T2 y T3 deben someterse a laringectomía parcial o total, y los T4 a laringectomía total y faringectomía parcial o total. Esta región no drena a ganglios linfáticos, por lo que en T1 y T2 no se practica disección ganglionar profiláctica. Sin embargo, en tumores más avanzados hay riesgo de invasión ganglionar por otras vías.
- c. *Subglótico*. Están indicadas la laringectomía total y la disección ganglionar. Como en muchas neoplasias avanzadas de laringe se requiere laringectomía total, se han realizado estudios sobre quimioterapia coadyuvante. Estas investigaciones indican que es posible evitar la laringectomía en 65 % de los pacientes con cáncer de laringe en estadios II y IV mediante administración de uno a tres ciclos mensuales de quimioterapia con cisplatino, seguidos de disección radical de cuello (si está indicada) y radioterapia.

La radioterapia es equivalente a la cirugía para tumores en estadios I y II; está indicada la intervención quirúrgica en tumores supraglóticos en todas las categorías; los T1 se curan por radioterapia externa, aunque la exéresis de la cuerda vocal afectada tiene la misma eficacia; T2 y T3 se someten a laringectomía parcial o total, y T4 a laringectomía total y faringectomía parcial o total en el tumor subglótico están indicadas la laringectomía total y la disección ganglionar

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Los pacientes sufren un cambio importante en su estilo de vida que pocos pueden apreciar antes de la intervención quirúrgica, a pesar de que se les ofrezca asesoramiento y apoyo. La pérdida del tracto respiratorio superior puede originar anosmia y disgeusia. El efecto más profundo es la pérdida del habla.

Entre las complicaciones no oncológicas de la intervención quirúrgica o la radiación se encuentran insuficiencia tiroidea e hipoparatiroidismo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Becker M, Zbarren P, et al. Neoplastic invasión of the laryngeal cartilage: comparison of the mr imaging and ct with histopathologic correlation. *Radiology* 1995;194:661.
- Loveday E, Bleach N, et al. Ultrasound imaging in laryngeal cancer. A preliminary study. *Clin Radiol* 1994;49:676.
- Piccirillo J, Wells C, et al. New clinical severity standing system for cáncer of the larinx. Five year survival rater. *Ann Otol Rhinol Laringol* 1994;103:83.
- Secretaría de Salud. Mortalidad. México, 1993.
- Sokic S, Danja B, et al. Case-control study of risk factor in laryngeal cancer. *Neoplasma* 1994;41:43.
- Tavani A, Negri E, et al. Attributable risk for laryngeal cancer in northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1994;3:121.

Sección XXI

Enfermedades del aparato genital femenino

Director de área:
Sergio Fiorelli Rodríguez



310. PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA <i>Enrique García Cáceres</i>	315. ABORTO SÉPTICO <i>Héctor J. Alfaro Rodríguez</i>
311. HIPEREMESIS GRAVIDICA <i>Jesús Benítez de la Garza</i>	316. VULVOVAGINITIS <i>José Millian Calvillo</i>
312. MENOPAUSIA <i>Juan Carlos Valladares Martínez</i>	317. CANCER DE MAMA <i>Gabriel González Avila Alfonso Fajardo Rodríguez</i>
313. AMENORREA <i>Sergio Fiorelli Rodríguez</i>	318. CANCER DE OVARIO <i>Francisco Zapote Martínez</i>
314. ANTICONCEPCION <i>Silvia E. Figueroa Giles</i>	319. CANCER CERVICOUTERINO <i>Alfonso Fajardo Rodríguez David Santiago Antonio</i>

310 ■ Preeclampsia-eclampsia

Enrique García Cáceres

INTRODUCCIÓN

La entidad clínica preeclampsia-eclampsia se conoce desde la época de Hipócrates. El término eclampsia proviene del griego y significa "relámpago", por la aparición súbita de crisis convulsivas.

El intento de uniformar la nomenclatura de este trastorno ha motivado muchas discusiones y artículos médicos; ha recibido los nombres de gestosis del embarazo, toxemia gravídica, hipertensión gestacional, enfermedad hipertensiva aguda del embarazo, hipertensión proteinúrica del embarazo, y otros más. El término aceptado por el Comité de Terminología del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, y el de mayor aceptación en la literatura anglosajona, es preeclampsia-eclampsia.

El término aceptado por el Comité de Terminología del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia para designar este trastorno, y el de mayor aceptación en la literatura anglosajona, es preeclampsia-eclampsia

DEFINICIÓN

La preeclampsia es un síndrome frecuente de causa desconocida. Se caracteriza por hipertensión arterial sistémica, edema generalizado y proteinuria significativa que aparecen después de la semana 20 de gestación; cuando además hay convulsiones o coma se denomina eclampsia. En el pasado, las definiciones de este trastorno destacaron en exceso el aumento de la presión arterial; esto condicionó durante muchos años que la mayor parte de las investigaciones sobre las causas de preeclampsia-eclampsia se enfocaran a la hipertensión, cuando ésta es sólo expresión de un fenómeno más complejo, que puede entenderse mejor si se parte de que el comportamiento clínico y sus complicaciones se originan en una disfunción vascular a nivel de células endoteliales.

La preeclampsia es un síndrome frecuente, de causa desconocida. Se caracteriza por hipertensión arterial sistémica, edema generalizado y proteinuria significativa que aparecen después de la semana 20 de gestación; si además hay convulsiones o coma se denomina eclampsia

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La frecuencia de preeclampsia-eclampsia es de 5 a 10% de todos los embarazos, pero es más común cuando hay factores de riesgo, como mujeres primíparas o multíparas que se embarazan en edades extremas de la vida reproductiva (menores de 20 años y mayores de 35 años), así como antecedentes familiares o personales de preeclampsia o hipertensión arterial sistémica crónica (esencial o incluso secundaria a nefropatía). También se han considerado como factores de riesgo nivel socioeconómico bajo y sus consecuencias, como alimentación deficiente en proteínas, baja escolaridad, escasa atención prenatal, y otros más.

Este trastorno ocupa la primera causa de muerte materna en el mundo; en México la tasa es de 14 a 17 por 100 000 nacidos vivos.

La frecuencia de preeclampsia-eclampsia es de 5 a 10% de todos los embarazos

Los factores de riesgo consisten en mujeres primíparas o multíparas; embarazos en edades extremas de la vida reproductiva; antecedentes familiares o personales de preeclampsia; hipertensión arterial sistémica crónica; nivel socioeconómico bajo; alimentación deficiente en proteínas; baja escolaridad; escasa atención prenatal

FISIOPATOLOGIA

La preeclampsia-eclampsia puede explicarse por daño endotelial inicialmente placentario, que luego se generaliza como resultado de disminución de la perfusión trofoblástica

La preeclampsia-eclampsia puede explicarse por daño endotelial principalmente placentario. La presencia del feto es innecesaria, ya que el padecimiento se inicia a partir de la placenta

Las pacientes con preeclampsia presentan aumento de la respuesta vascular a agentes vasopresores como angiotensina

Algunos aspectos de la preeclampsia leve consisten en aumento de 30 mmHg de la presión sistólica y 15 mmHg de la diastólica cuando se conocen las cifras previas (la medición se efectúa con la paciente sentada); edema leve (+) o ausente; ausencia de síndrome vasculoespasmódico. En la preeclampsia grave se debe medir la tensión arterial en dos ocasiones, con un mínimo de diferencia de seis horas entre ambas mediciones; se revisará la orina de 24 horas en examen semicuantitativo con tira reactiva de muestra de orina tomada al azar; se vigilará si la función hepática está alterada; si hay trombocitopenia o alteraciones metabólicas (hiperglucemia, acidosis metabólica, etcétera). La eclampsia es cualquier caso con uno o más datos de hipertensión arterial, edema y proteinuria en que se presenten convulsiones o coma, independientemente de las cifras de presión arterial

Preeclampsia leve: tensión arterial de 140/90 mmHg o mayor, pero menor de 160/110 mmHg; proteinuria de 300 mg/L o más pero menor de 2 g

desencadenada por factores no bien conocidos; éstos condicionan liberación por el endotelio de mediadores de respuesta inflamatoria inespecífica cuya expresión clínica es multivariada e impredecible, tanto en su inicio como en su progresión. La alteración es incurable excepto con la terminación del embarazo. La presencia del feto es innecesaria, ya que el padecimiento se inicia a partir de la placenta.

La patogenia de la preeclampsia no se conoce por completo, pero es evidente que aparece por presencia del trofoblasto (cuadro 310-1). La primera alteración patológica ocurre en la circulación uteroplacentaria; se caracteriza por escasa penetración y poca dilatación de las arterias espirales, que causa isquemia uterina.

La isquemia uteroplacentaria es fuente de radicales superóxido y de peróxidos lipídicos, los cuales liberan citocinas y factor de necrosis tumoral, mediadores inespecíficos de procesos inflamatorios que condicionan daño endotelial difuso y multisistémico (fig. 310-1).

Las pacientes con preeclampsia presentan aumento de la respuesta vascular a agentes vasopresores, como angiotensina II. Esta anomalía puede mediarse en parte por alteraciones del metabolismo de las prostaglandinas, con aumento relativo de la síntesis de tromboxano (potente vasoconstrictor) por las plaquetas en comparación con la de prostaciclina (vasodilatador y antiagregador plaquetario) en el endotelio vascular, y por la liberación de endotelina (el vasoconstrictor más potente conocido).

Los factores mencionados explican la activación de la cascada de la coagulación, que ocasiona destrucción de plaquetas y formación de depósitos de fibrina en la microcirculación, lo que a su vez desencadena el síndrome conocido como anemia hemolítica microangiopática (conocido en la literatura anglosajona como HELLP: *hemo*lisis, *elevated liver enzyme*, and *low platelets*). Todo lo anterior predispone a falla orgánica múltiple (cuadro 310-2).

DIAGNOSTICO

El síndrome de preeclampsia-eclampsia se caracteriza por aparición de hipertensión arterial sistémica, edema generalizado y proteinuria significativa después de la semana 20 de gestación. Con base en esta tríada clásica se han elaborado varias clasificaciones de la gravedad del padecimiento; en la de mayor uso, que se presenta a continuación, debe tomarse como criterio la presencia de dos o más datos.

Preeclampsia leve

- Presión arterial mayor de 140/90 mmHg, pero menor de 160/110 mmHg; o aumento de 30 mmHg en la sistólica y 15 mmHg en la diastólica, si se conocen las cifras previas. La medición se efectúa con la paciente sentada.
- Proteinuria mayor de 300 mg/L, pero menor de 2 g, o su equivalente en una tira reactiva.
- Edema leve o ausente.
- Ausencia de síndrome vasculoespasmódico.

Cuadro 310-1. Fisiopatología de la preeclampsia-eclampsia

Causa desconocida
Retención de la capa musculoelástica de las arterias espirales
Reducción del flujo uteroplacentario
Daño endotelial generalizado
Desequilibrio en la síntesis de prostaciclina-tromboxano
Aumento de la reactividad vasomotora
Aumento de la permeabilidad capilar
Activación de la coagulación
Disfunción orgánica múltiple

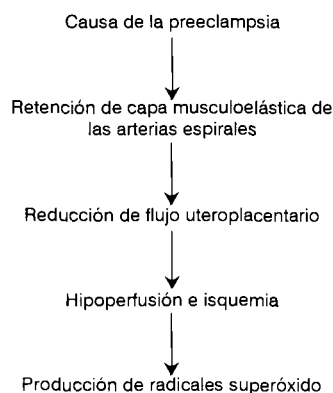


Fig. 310-1. Flujograma de la fisiopatología de la preeclampsia-eclampsia.

Preeclampsia grave

- Presión arterial de 160/110 mmHg o mayor con la paciente en reposo y en cama; debe medirse en dos ocasiones, con un mínimo de diferencia de seis horas entre ambas mediciones.
- Proteinuria de 2 g o más en orina de 24 horas, o bien 3+ a 4+ en examen semicuantitativo con tira reactiva de muestra de orina tomada al azar.
- Oliguria.
- Trastornos cerebrales o visuales (como alteraciones de la conciencia, cefalea, fosfenos, visión borrosa, amaurosis, diplopía).
- Dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho del abdomen.
- Edema pulmonar.
- Cianosis.
- Función hepática alterada.
- Trombocitopenia.
- Alteraciones metabólicas (hiperglucemia, acidosis metabólica, etcétera).

Preeclampsia grave: tensión arterial de 160/110 mmHg o más; proteinuria de 2 g o más; oliguria; trastornos cerebrales o visuales; dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho del abdomen; edema pulmonar; cianosis

Eclampsia

Cualquier caso con uno o más datos de hipertensión arterial, edema y proteinuria en que se presenten convulsiones o coma, independientemente de las cifras de presión arterial.

Cuadro 310-2. Valoración fisiopatológica de la preeclampsia-eclampsia

Vasospasmo generalizado	Síndrome vasculoespasmódico Hipertensión arterial Fondo de ojo anormal
Daño endotelial	Proteinuria Trombocitopenia Síndrome de anemia hemolítica microangiopática (HELLP)
Hipoalbuminemia	Edema Ascitis Hipoproteinemia
Hemoconcentración	Aumento de hemoglobina y hematócrito
Hipovolemia	Oliguria Disminución de la presión venosa central
Hipoperfusión	Acidosis metabólica Lactacidemia Hiperuricemia Sufrimiento fetal agudo Bajo peso fetal

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Hipertensión arterial inducida por el embarazo. Aparece después de la semana 20 en pacientes normotensas. No se relaciona con proteinuria ni edema; se divide en leve y grave con los mismos criterios que la preeclampsia en cuanto a cifras de presión arterial.

Hipertensión arterial sistémica crónica (asociada al embarazo). La definición que más se acepta es presión sanguínea de 140/90 mmHg o mayor antes del embarazo o de la semana 20, que persiste más allá de las seis semanas posparto. Se debe a diversas causas.

Hipertensión arterial crónica más preeclampsia. Se define como exacerbación de la hipertensión arterial en una paciente con diagnóstico previo de hipertensión crónica, junto con proteinuria, edema generalizado o hiperuricemia (o ambos).

Se debe hacer diagnóstico diferencial con: hipertensión arterial inducida por el embarazo; hipertensión arterial sistémica crónica; hipertensión arterial crónica más preeclampsia

EVOLUCIÓN

La preeclampsia-eclampsia tiene características que constituyen un reto para el médico, ya que el cuadro clínico no siempre presenta todos los parámetros descritos en el apartado relativo al diagnóstico; puede pasar de la forma leve a la grave de manera paulatina, para convertirse luego en eclampsia, y no es raro que inicie de súbito como eclampsia sin manifestaciones previas.

Tampoco es rara la aparición de eclampsia en el posparto sin manifestaciones previas de preeclampsia, en ocasiones de manera muy tardía (hasta siete a ocho días del puerperio). Asimismo, este trastorno tiene características particulares que se señalan en el cuadro 310-3, las cuales deben considerarse al evaluar los datos de alarma que se muestran en el cuadro 310-4.

COMPLICACIONES

Pueden ocurrir las siguientes: *a)* accidente vascular cerebral (hemorragia, trombosis, isquemia, infarto); *b)* síndrome de anemia hemolítica microangiopática (HELLP); *c)* coagulación intravascular diseminada; *d)* insuficiencia renal aguda; *e)* hemorragia hepática (hematoma subcapsular o rotura del hígado); *f)* edema cerebral; *g)* edema agudo pulmonar no cardiogénico; *h)* insuficiencia cardíaca; *i)* desprendimiento prematuro de placenta.

Accidente vascular cerebral

Es la primera causa de muerte en México. Se relaciona con la combinación de cifras altas de presión arterial, eclampsia y cuenta de plaquetas disminuida.

Síndrome de anemia hemolítica microangiopática (HELLP)

Se caracteriza por hemólisis microangiopática, daño hepático que se manifiesta por aumento de enzimas (transaminasa glutámica oxalacética [TGO], glutámica pirúvica [TGP], deshidrogenasa láctica [DHL] y bilirrubinas) y trombocitopenia:

El síndrome HELLP consiste en hemólisis microangiopática, daño hepático y trombocitopenia

Cuadro 310-3. Características particulares de la preeclampsia-eclampsia

Su inicio puede ser súbito (horas) o lento y progresivo (días o semanas)
Hipovolemia y daño endotelial
Cambios en la microcirculación y metabólicos semejantes a los del estado de choque
Gravedad variable y difícilmente predecible
Para las decisiones de manejo debe considerarse el binomio madre-feto

Cuadro 310-4. Datos de alarma en la preeclampsia-eclampsia

Síndrome vasculoespasmódico
Amaurosis
Alteraciones del estado de conciencia
Dolor epigástrico en barra
Presión sistólica de 160 mmHg
Presión diastólica de 110 mmHg o más
Hiperreflexia osteotendinosa acentuada (clono)
Oliguria persistente
Retinopatía hipertensiva grado III o IV
Disminución de la cuenta plaquetaria

Hemolisis

Se define por frotis periférico anormal con esquistocitos, bilirrubina total ≥ 1.2 mg/100 ml, deshidrogenasa láctica > 600 UI/L, presencia de hemoglobina libre en plasma y hemoglobinuria.

Enzimas hepáticas elevadas

Transaminasa glutámica oxalacética ≥ 70 UI/L, transaminasa glutámica pirúvica ≥ 50 UI/L y deshidrogenasa láctica > 600 UI/litro.

Trombocitopenia

Cifras plaquetarias $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Es probable que las anomalías de eritrocitos resulten de daño en la membrana celular y de su paso a través de pequeños vasos con daño de la íntima y depósito de mallas de fibrina; al destruirse el eritrocito se produce hemoglobina libre en sangre, y al filtrar ésta por el glomérulo renal obstruye los túbulos renales, lo que provoca insuficiencia renal y hemoglobinuria.

Insuficiencia renal aguda

Su mecanismo de producción consiste en depósito de hemoglobina, bilirrubina o ambas en el túbulo renal, y necrosis tubular aguda secundaria a vasospasmo e hipovolemia.

La insuficiencia renal ocurre por depósito de bilirrubina y hemoglobina en el túbulo renal, que ocasiona necrosis tubular aguda junto con vasospasmo e hipovolemia

Desprendimiento prematuro de placenta (abruptio placentae)

Puede presentarse en cualquier caso de preeclampsia-eclampsia, pero es más frecuente en las formas graves, sobre todo en las que tienen alguna complicación como síndrome de HELLP o crisis hipertensivas de difícil control. El diagnóstico es en esencia clínico. Constituye una urgencia obstétrica para el feto y la madre. El riesgo de sufrimiento fetal agudo y muerte fetal es obvio por la interrupción brusca de la circulación madre-feto.

Hematoma subcapsular hepático o rotura hepática

La isquemia secundaria a vasospasmo puede ocasionar necrosis hepatocelular y ésta, a su vez, hemorragia hepática intraparenquimatosa que puede ser petequeal o evolucionar a un gran hematoma contenido en la cápsula de Glisson. La rotura del hematoma subcapsular provoca hemoperitoneo, choque y muerte. El diagnóstico se sospecha des-

La **rotura** del hematoma subcapsular provoca hemoperitoneo, choque y la muerte

Cuadro 310-5. Tratamiento de la preeclampsia-eclampsia

Vigilancia estrecha
Prevención de convulsiones
Control de la presión arterial
Expansión del volumen sanguíneo circulante
Corrección de las alteraciones metabólicas y electrolíticas
Detección y manejo temprano de las complicaciones
Interrupción del embarazo

de el punto de vista clínico por dolor en epigastrio o hipocondrio derecho (dolor "en barra" epigástrico) asociado a datos de hipovolemia (hipotensión, taquicardia y palidez). Se puede confirmar por ultrasonido y tomografía axial computada. Muchas veces el diagnóstico se establece durante la cesárea. La vinculación con síndrome de HELLP ensombrece el pronóstico. El manejo quirúrgico oportuno ha logrado reducir la mortalidad.

TRATAMIENTO

En casos de preeclampsia leve el manejo puede efectuarse con observación y revaloración frecuente mientras persista el embarazo, que no debe prolongarse más del tiempo en que el producto alcance su madurez (38 a 40 semanas de gestación), ya que la circulación materno-fetal está alterada. En casos de preeclampsia grave se debe interrumpir el embarazo, siempre y cuando se establezcan medidas terapéuticas cuyo objetivo sea la compensación previa de la paciente (cuadro 310-5).

Deben vigilarse las siguientes variables, que reflejan las condiciones de la madre y el feto:

- *Maternas.* Síndrome vasculoespasmódico, volumen de orina en 24 horas (sin sonda de Foley), estudio del fondo de ojo, presión arterial, peso, edema y magnitud de los reflejos osteotendinosos; por laboratorio: datos de hemoconcentración (hemoglobina, hematócrito, urea), grado de trastorno de la función renal (proteinuria y depuración de creatinina en orina de 24 horas, hiperuricemia), alteraciones de la coagulación (consumo de plaquetas, alargamiento de tiempos de coagulación), función hepática (TGO, TGP, DHL, proteínas totales y fraccionadas, bilirrubinas séricas), alteraciones metabólicas (hiperglucemia por intolerancia a carbohidratos, acidosis metabólica de tipo láctico, hipoproteinemia secundaria a proteinuria, y en consecuencia bajo poder oncótico del plasma).
- *Fetales.* Crecimiento uterino, movimientos fetales, auscultación de la frecuencia cardíaca fetal, estudios de cardiotocografía que evalúen la reactividad cardíaca fetal con estrés o sin estrés, ultrasonido pélvico para valoración de desarrollo y bienestar fetal.

Debe prescribirse reposo en cama en decúbito lateral izquierdo, y sólo en caso necesario usar sedantes, ya que alteran la valoración neurológica materna y la reactividad fetal. Se indica dieta normosódica e hiperproteínica, que puede complementarse con caseinato de calcio, ácido fólico y polivitaminas orales.

En la terapéutica farmacológica se utilizan antihipertensivos orales de buena tolerancia fetal comprobada, como alfa-metildopa en dosis de 250 a 500 mg c/8 h, o hidralazina en dosis de 10 a 50 mg c/6 u 8 horas (cuadro 310-6).

En casos de preeclampsia grave o eclampsia el tratamiento fundamental consiste en interrupción del embarazo, sin importar la edad gestacional; sin embargo, antes de poner en práctica esta medida se busca generar condiciones estables, como las siguientes:

Cuadro 310-6. Antihipertensivos orales en la preeclampsia-eclampsia

Hidralacina
Metildopa
Nifedipina

La preeclampsia grave y la eclampsia requieren la suspensión del embarazo, además de tratar o prevenir las crisis convulsivas

Cuadro 310-7. Prevención de convulsiones en la preeclampsia-eclampsia

Evitar la sobreestimulación de la paciente
 Manejo de cambios fisiopatológicos
 Sulfato de magnesio
 Barbitúricos
 Difenilhidantoinato de sodio
 Diazepam

- Prevención de crisis convulsivas y reducción de la irritabilidad cerebral cortical mediante impregnación de 4 g de sulfato de magnesio por vía intravenosa, y después dosis de 2 g/h; fenobarbital a razón de 330 mg c/8 h, o difenilhidantoinato de sodio, 125 mg c/12 h (cuadro 310-7). Cuando se administre sulfato de magnesio se deben vigilar en forma estrecha el volumen urinario por hora, los reflejos osteotendinosos, el nivel de sedación, y la frecuencia cardíaca y respiratoria.
- Vasodilatación arterial sistémica con fármacos de inicio rápido y acción corta para regular las cifras de presión arterial en límites que reduzcan el riesgo de accidente vascular cerebral sin alterar la circulación uteroplacentaria (hidralazina intravenosa, labetalol intravenoso [no disponible en México] y nifedipina sublingual) (cuadro 310-8).
- La hipovolemia presente en estas pacientes predispone a reducciones súbitas de presión arterial, por lo que se requiere adecuada expansión del volumen circulante con soluciones coloidales intravenosas (dextrán 40, polimerizado de gelatina, albúmina humana); si hay trastornos de coagulación, la expansión se efectúa con plasma fresco congelado (cuadro 310-9).
- Control metabólico y electrolítico mediante aporte calórico-energético con soluciones glucosadas a 10%, en cantidad que depende de cada caso; aplicación de insulina rápida si hay hiperglucemia importante y persistente; bicarbonato de sodio si el pH sanguíneo es ≤ 7.24 ; solución salina en caso de hiponatremia ≤ 130 meq/L, y glucocorticoides para inducir madurez pulmonar y en casos con síndrome HELLP (aunque esto último aún es controvertido) (cuadro 310-10).

La hipertensión arterial se trata con vasodilatadores de inicio rápido y acción corta, como hidralazina

Se considera que se ha compensado a una paciente cuando está sedada, con cifras de presión arterial controladas ($< 150/100$ mmHg), volúmenes de orina ≥ 30 ml/h y exámenes de laboratorio básicos en límites normales. Sin embargo, cuando estos objetivos no se logran después de aplicar tratamiento médico apropiado durante ocho horas, debe interrumpirse el embarazo, pues se considera que dichas medidas fracasaron y la gravedad de los cambios fisiopatológicos es mayor que la capacidad terapéutica.

Cuadro 310-8. Tratamiento de las crisis hipertensivas en la preeclampsia-eclampsia

Nifedipina sublingual
 Hidralazina intravenosa
 Labetalol intravenoso
 Nitroprusiato de sodio intravenoso

Cuadro 310-9. Expansión del volumen sanguíneo en la preeclampsia-eclampsia

Dextrán 40
 Polimerizado de gelatina (Haemacel)
 Albúmina humana a 25%
 Plasma fresco
 Paquete globular

Cuadro 310-10. Manejo metabólico y electrolítico de la preeclampsia-eclampsia

Aporte calórico-energético Insulina rápida en hiperglucemia persistente Bicarbonato de sodio si el pH ≤ 7.24 Hiponatremia ≤ 130 meq/L Clucocorticoides

LECTURAS RECOMENDADAS

- Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:160-72.
- García CE, Ramírez WG, Gutiérrez DJ. Ruptura del hígado en toxemia gravídica. *Ginec Obstét Méx* 1990;58:256-9.
- Helguera Martínez AM, Tenorio Maraño R, Vigil de Gracia P, García Cáceres E. Síndrome HELLP. Análisis de 102 casos. *Ginec Obstét Méx* 1996;64:528-33.
- Martínez de Ita AL, García Cáceres E, Helguera Martínez AM, Cejudo Carranza E. Insuficiencia renal aguda en el síndrome HELLP. *Ginec Obstét Méx* 1998;66:462-8.
- Nageotte MP, Towers CV, Asrat T, Freeman RR. Perinatal outcome with the modified biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1672-6.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;613:1689-1712.
- Redman CWG. Platelets and the beginning of preeclampsia. *N Engl J Med* 1990;323:478-80.
- Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens* 1991;4:700-8.
- Schiff E, Friedman SA, Sibai BM. Conserving management of severe preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1994;84:626-30.
- Sibai BM. Magnesium sulphate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1141-5.
- Stark JM. Preeclampsia and cytokine induced oxidative stress. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:105-9.
- The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;345:1455-633.
- Vigil de Gracia P, García Cáceres E. Dexamethason for post-partum treatment of HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 1997;59:217-21.
- Vigil de Gracia P, García Cáceres E. Thrombocytopenia and mortality by eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1997;56(1):61-2.
- Vince GS, Starkey PM, Austgulen R, Kwiatkowski D, Redman CW. Interleukin-6, tumour necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptors in women with preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:20-5.
- Zeeman GG, Dekker GA, van Geijn HP, Kraayenbrink AA. Endothelial function in normal and preeclamptic pregnancy: an hypothesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;43:113-22.

311 ■ Hiperemesis gravídica

jesús Benítez de la Garza

DEFINICIÓN

En ocasiones, el vómito adquiere proporciones que ocasionan trastornos nutricionales e hidroelectrolíticos

En la cultura occidental, las náuseas y el vómito son un síntoma común durante el primer trimestre del embarazo; ocurren sólo en parte del día, por lo general en las mañanas, y no afectan la nutrición ni la hidratación. En algunas mujeres el vómito adquiere proporciones mayores y causa trastornos nutricionales e hidroelectrolíticos que se manifiestan por pérdida de peso, cetosis, cetonuria y, en las etapas más avanzadas, lesión hepática, trastornos neurológicos, hemorragias retinianas y daño renal. A esta alteración se le llama hiperemesis gravídica.

El embarazo es una carga funcional para el organismo materno, tanto somática como psíquica. Desde el inicio del embarazo, ciertos rasgos afectivos de la mujer grávida interactúan con sus características biológicas y fisiológicas, lo que determina a la maternidad como un conjunto de vivencias individuales, expresiones somáticas y manifestaciones emocionales que representan la totalidad del componente biopsicosocial necesario para la salud de este proceso.

ETIOLOGÍA

Aunque hay abundantes estudios en la literatura médica sobre el controvertido tema, se desconoce la causa de náuseas y vómitos durante el embarazo. Se considera que el factor psicogénico desempeña un importante papel etiológico, que asociado a diversas alteraciones endocrinas se presenta como respuesta a la hiperemesis y como estado patológico condicionante de la misma.

Con el embarazo no ocurren cambios importantes en las funciones esofagogástricas; sin embargo, las inervaciones simpática y parasimpática que controlan su motilidad y sensibilidad y regulan su función secretora se modifican por incrementos hormonales. La progesterona, los estrógenos y las prostaglandinas E₁ y E₂ se manifiestan mediante un efecto inhibitor sobre la actividad del esfínter esofágico inferior; esto afecta el mecanismo adaptativo que mantiene un gradiente de presión esofagogástrico (en oposición al reflujo) mediado por mecanismos vagales. También se ha considerado que los incrementos de gonadotropina coriónica y tiroxina favorecen los vómitos. El parasimpático favorece la secreción de gastrina, secretina y colecistocinina, que a pesar de aumentar la contractilidad gástrica, retardan su vaciamiento y favorecen las alteraciones funcionales propias del predominio de actividad parasimpática que ocurre durante el embarazo. Así como el simpático y el parasimpático regulan el tono vegetativo, actúan sobre el tono afectivo, que determina la actitud interna y con ello las reacciones emocionales.

Según la teoría psicoanalítica de Freud, los conceptos de conversión y equivalente somático de angustia sirvieron de base para interpretar el síntoma psicósomático, del que posteriormente se partió para introducir la denominación de neurosis vegetativa; se distinguió con claridad a esta última de los síntomas de conversión y se propuso la existencia de conflictos psicodinámicos específicos para la interpretación del lenguaje del cuerpo en los diversos cuadros de neurosis vegetativas. Los afectos o emociones tienen un equivalente corporal dotado de carácter simbólico para el mundo exterior, el cual permite interpretarlos, aunque la correspondencia etiológica con el conflicto o la situación vital que lo determina se encuentren en el pasado remoto e inconsciente. Freud planteó que las perturbaciones orgánicas funcionales son formas enmascaradas de satisfacción de una pulsión en la zona erógena que se relaciona con ella, de modo que la regresión a la fase oral y la fijación en ella justifican síntomas como el vómito y la anorexia; es importante considerar la representación simbólica del conflicto, así como el momento y la fuerza de las fijaciones de la libido.

Independientemente de la interpretación adecuada o inadecuada de los eventos psicodinámicos presentes en el desarrollo de la hiperemesis, la forma y el momento en que ésta se manifiesta se correlacionan con las manifestaciones afectivas y orgánicas, y generan un cuadro clínico constante que sólo se puede entender mediante un concepto holístico que integra de manera cuidadosa los componentes orgánico, afectivo y social de la mujer en un balance funcional.

Se requiere aún mayor esclarecimiento de las relaciones psicodinámicas para entender con claridad las bases que fundamentan la psicología del sentimiento maternal y la maternidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de hiperemesis se establece cuando a los vómitos matutinos se agregan los efectos nocivos del aumento de frecuencia de la emesis. La paciente refiere malestar anímico y general. En el interrogatorio indirecto se demuestra la preocupación por

Aunque hay abundantes estudios en la literatura médica sobre el controvertido tema, se desconoce la causa de náuseas y vómitos durante el embarazo

El diagnóstico de hiperemesis se establece cuando a los vómitos matutinos se agregan los efectos nocivos del aumento de frecuencia de la emesis

En la hiperemesis no tratada se presenta lesión hepática con transaminasemia e hiperbilirrubinemia, así como aumento de la fosfatasa alcalina

afectar el sistema familiar; la labilidad afectiva y la inmadurez de la personalidad se manifiestan en forma encubierta por la deficiente solución a los problemas orgánicos y sociales, que se deterioran de manera cotidiana. La pérdida de peso corporal, la deshidratación y las manifestaciones metabólicas de las pérdidas electrolíticas y nutricionales se detectan de manera objetiva en el estado físico y los exámenes de laboratorio correspondientes; esto es, cetosis, aumento del hematócrito, osmolaridad sérica y urinaria aumentadas, pérdida de iones de hidrógeno, potasio y cloro bajos, disminución de la depuración de creatinina, orina alcalina y retención de azoados. En la hiperemesis no tratada se presenta lesión hepática con transaminasemia e hiperbilirrubinemia, así como aumento de la fosfatasa alcalina. Después de la aparición de ictericia se observan insuficiencia renal y trastornos neurológicos que pueden progresar hasta la muerte.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se establece con enfermedades y trastornos funcionales que se manifiestan por vómitos. En caso de coexistencia, es necesario darles tratamiento y seguimiento específicos, ya que la hiperemesis puede presentarse como consecuencia de tirotoxicosis, y la enfermedad acidopéptica y la hernia hiatal pueden exacerbar y facilitar la hiperemesis.

TRATAMIENTO

Se fundamenta en medidas para restablecer el desequilibrio caloricoproteínico y asegurar una adecuada nutrición e hidratación de la paciente. Estas medidas por sí mismas logran restablecer el equilibrio orgánico funcional, con desaparición completa de las manifestaciones y disfunciones orgánicas secundarias a desnutrición.

Es prioritario el tratamiento específico de complicaciones metabólicas y el soporte vital en casos de inanición grave que ponga en peligro la vida de la paciente; según el caso, se requiere hospitalización en unidades de terapia intensiva por la complejidad y especificidad del manejo (lo cual no se expone en este capítulo).

Para no fragmentar la integridad de la paciente, el método terapéutico de los padecimientos psicogénicos supone que la dinámica del aparato psíquico guarda relación con las funciones del ser humano, las influencias del ambiente y las relaciones interpersonales. Si se considera que el síntoma es parte de un sistema circular en el que interactúan paciente, embarazo, familia y médico, se puede asumir que la acción terapéutica sobre cualquier parte del sistema modifica a la paciente; por ello, acciones como separar a esta última de su medio familiar con el internamiento favorece tanto sus garantías de bienestar como las de su hijo, aumenta su confianza respecto de sus capacidades para ser madre, lo cual se traduce como la interpretación del síntoma y ayuda a resolver el conflicto que éste plantea en la resolución de la hiperemesis.

El empleo de medicamentos antieméticos en pacientes que esperan la administración de fármacos se indica como complemento de la terapéutica psicológica. El medicamento más utilizado es meclizina, que no tiene efectos teratogénicos. En cuanto al tratamiento dietético, se recomienda un régimen fraccionado de alimentos secos, no grasos y que no sean desagradables a la paciente, administrados en un ambiente adecuado. Es aconsejable advertir a la paciente que el malestar posprandial que puede causar la ingestión de algunos alimentos es transitorio y que debe aceptar la recurrencia ocasional de vómitos, mismos que intentará controlar para evitar la desnutrición y la deshidratación, asumiendo la responsabilidad de sí misma.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Connon J. Gastrointestinal complications. En: Burrow GN, Ferris TF (ed). *Medical Complications During Pregnancy*. Philadelphia: WB Saunders, 1988:303.
- Depue RH. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levéis, pregnancy outcome, and other maternal factors: A seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1137.
- Goodwin TM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1333.

El síntoma es parte de un sistema circular en el que interactúan paciente, embarazo, familia y médico

Morali GA, Braveman DZ. Abnormal liver enzymes and ketonuria in hyperemesis gravidarum. A retrospective review of 80 patients. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:303.
 Semmens JP. Female sexuality and life situations. *Obstet Gynecol* 1971;38:555.

312 ■ Menopausia

Juan Carlos Valladares Martínez

DEFINICIÓN

La menopausia se define como el último periodo menstrual, y se debe a declinación de la función ovárica. Por lo general ocurre dentro del climaterio, que es el intervalo en que disminuye la capacidad reproductiva y marca la transición del estado reproductivo al no reproductivo. Este periodo, que también se conoce como perimenopausia, puede durar varios años y acompañarse o no de alteraciones menstruales, síntomas vasomotores y atrofia genital.

La menopausia se define como el último periodo menstrual y se debe a declinación de la función ovárica

La menopausia sólo puede determinarse a posteriori por la alta frecuencia de irregularidades menstruales que preceden a la amenorrea definitiva. Al cabo de un año de amenorrea, puede determinarse menopausia con una probabilidad de 90 por ciento.

El climaterio es el intervalo en que disminuye la capacidad reproductiva y marca la transición del estado reproductivo al no reproductivo

EVOLUCIÓN

La edad promedio de cese del sangrado menstrual en diversas partes del mundo es variable, ya que depende de factores como antecedentes familiares y grupos étnicos. Por otra parte, se ha detectado retraso en el inicio de la menopausia cuando la mujer padece diabetes mellitus, miomatosis uterina, adenocarcinoma endometrial y de mama, y cáncer cervicouterino; en cambio, se ha observado que ocurre a menor edad con carcinoma de ovario y vulva, y con el tabaquismo. En general, el promedio de inicio de la menopausia es entre los 45 y los 55 años de edad, y se puede presentar de manera natural o secundaria a algún padecimiento; incluso se puede inducir por castración quirúrgica cuando está indicada la ooforectomía bilateral.

El promedio de inicio de la menopausia es entre los 45 y los 55 años de edad

Durante los años previos al cese del sangrado menstrual hay aumento progresivo de las concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH) y en menor cantidad de hormona luteinizante (LH); la proporción FSH/LH es mayor a la unidad, y se utiliza como índice pronóstico con relación a la aparición de la menstruación. La mayor concentración de los niveles de FSH se debe a disminución de la secreción de inhibina por el ovario, mayor depuración plasmática de FSH por su elevado contenido de ácido siálico y quizá a pérdida de la retroalimentación positiva sobre la producción de LH ejercida por el estradiol.

La vía principal para la producción de estrógenos es la extraglandular en el tejido adiposo; por ello, la formación periférica de estrógenos es mayor en la mujer obesa, e incluso es posible observar que la cantidad total de estrógenos puede ser mayor en una mujer posmenopáusica que en la mujer perimenopáusica

En el estado posmenopáusico, las concentraciones de gonadotropinas en el suero llegan a su máximo en un mes, y la frecuencia en los pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) permanece entre 60 y 90 minutos. La vía principal para la producción de estrógenos es la extraglandular en el tejido adiposo; por ello la formación periférica de estrógenos es mayor en la mujer obesa, e incluso es posible observar que la cantidad total de estrógenos puede ser mayor en una mujer posmenopáusica que en la mujer perimenopáusica.

A pesar de los cambios anteriores, la función ovárica no cesa por completo. Se ha observado que el ovario continúa secretando andrógenos mediados por LH. El andrógeno que se produce en mayor cantidad es androstenediona, y se metaboliza a estrona por aromatización periférica, que se incrementa en la posmenopausia. Debe recordarse que el ovario no es el único órgano productor de androstenediona, y que las glándulas suprarrenales producen cerca de 50% de su concentración plasmática habitual.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En 20% de los casos parece haber "menopausia silente", es decir, sin sintomatología

La menopausia se caracteriza por sintomatología rica y diversa. La alta frecuencia de los diferentes trastornos es variable, según estudios epidemiológicos. Los síntomas subjetivos, que son la mayor parte, difieren en número e intensidad de acuerdo con cada paciente; en 20% de los casos parece haber "menopausia silente", es decir, sin sintomatología. Los síntomas no sólo dependen de la carencia estrogénica, sino del entorno familiar y sociocultural de cada mujer. Es importante señalar que los síntomas vasomotores afectan a 80% de las mujeres y guardan relación estrecha con hipoestrogenismo; se manifiestan por bochorno, escalofríos, palpitaciones, cefalea, mareo, sudación nocturna e insomnio. A continuación se describen los principales cambios en aparatos y sistemas.

Genitourinario

Hay atrofia del epitelio, prurito vulvar, alcalización del pH vaginal, dispareunia, cervicovaginitis de repetición, cistouretritis, urgencia e incontinencia urinaria de esfuerzo, ectropión, relajamiento del piso pélvico, cistocele y rectocele.

Cardiovascular

Se presentan hipercolesterolemia, disminución de lipoproteínas de alta densidad, aumento de las de baja densidad y por lo tanto incremento del índice aterogénico, así como aterosclerosis, hipertensión arterial e insuficiencia coronaria.

Musculoesquelético

La pérdida promedio anual de masa ósea, tanto a nivel trabecular como cortical, es de 1 %

La osteoporosis es el problema más significativo; se relaciona de manera estrecha con deficiencia estrogénica, lo que ocasiona disminución de la resistencia mecánica del esqueleto y propensión a fracturas. El proceso progresivo de pérdida ósea se correlaciona en forma directa con el cese de la función ovárica, y es más rápido y grave cuando la mujer es caucásica, fuma, lleva vida sedentaria o es obesa. La osteoporosis afecta al inicio al hueso trabecular antes que al cortical, para finalmente atacar a todo el esqueleto. La pérdida promedio anual de masa ósea, tanto a nivel trabecular como cortical, es de 1 por ciento.

Las principales fracturas que se presentan en este grupo de pacientes son en muñeca, cuello femoral y aplastamientos vertebrales

Las principales fracturas que se presentan en este grupo de pacientes son en muñeca, cuello femoral y aplastamientos vertebrales. Cuando la desintometría señala que la masa ósea es menor de 1 g/cm², la incidencia de fracturas aumenta hasta 20%. Cerca de 25% de las mujeres caucásicas presentan compresión medular por fractura patológica alrededor de los 60 años de edad.

Piel

La epidermis presenta adelgazamiento progresivo y las papilas dérmicas disminuyen su número, lo que ocasiona pérdida del cabello y decremento en la producción de glándulas sebáceas

Se han demostrado receptores estrogénicos en la piel, cuya función aparente es el metabolismo de la colágena. Cuando su concentración sérica disminuye, ocurre pérdida de la turgencia. La epidermis presenta adelgazamiento progresivo y las papilas dérmicas disminuyen su número, lo que ocasiona pérdida del cabello y decremento en la producción de las glándulas sebáceas. Por otra parte, las mamas disminuyen su tamaño, se vuelven flácidas y el pezón pierde su propiedad erétil.

Sistema nervioso

Hay datos de que los estrógenos intervienen en la regulación de la sinapsis neuronal y facilitan la acción de los mediadores químicos, sobre todo del sistema dopaminérgico.

Cuadro 312-1. Principales ventajas de la hormonoterapia de reemplazo en la menopausia

Se reducen los síntomas vasomotores
Disminuye la atrofia genital
Retarda y evita la osteoporosis
Tiene efecto cardioprotector
Puede revertir la alteración en el perfil de lípidos

Por tal motivo, el hipoestrogenismo se ha relacionado con alteraciones neuropsiquiátricas (en especial depresión) y de destrezas psicomotoras, así como disminución de reflejos osteotendinosos.

El hipoestrogenismo se ha relacionado con alteraciones neuropsiquiátricas, en especial depresión

Sangre

Se ha observado aumento de los niveles séricos de fibrinógeno por causa no bien definida, lo que predispone a fenómenos tromboembólicos y enfermedad coronaria.

TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento de sustitución con estrógenos consisten en mejorar los síntomas vasomotores, evitar la atrofia urogenital y prevenir enfermedades peligrosas en potencia, como osteoporosis y cardiopatía isquémica. Para decidir el inicio de la hormonoterapia, el médico debe considerar lo siguiente:

- Valoración individual de beneficios contra riesgos potenciales.
- Considerar que no todas las mujeres presentan las modificaciones mencionadas por hipoestrogenismo cuando éstas no se buscan de manera intencionada.
- Los síntomas vasomotores son transitorios, se presentan en 80% de las mujeres menopáusicas y desaparecen en plazo de cuatro a cinco años después de su inicio, aun sin hormonoterapia de reemplazo.
- Los síntomas genitourinarios y la osteoporosis son quizá los que más motivan a la paciente a solicitar hormonoterapia de reemplazo.

Hormonoterapia

Las ventajas, los efectos adversos y las contraindicaciones se señalan en los cuadros 312-1 a 312-3, respectivamente.

Cuadro 312-2. Principales efectos adversos de la hormonoterapia de reemplazo en la menopausia

Riesgo de adenocarcinoma de endometrio cuatro a ocho veces más que en la población general. A mayor dosis e intervalo de uso, aumenta la posibilidad. No obstante, muchos estudios epidemiológicos e histológicos consideran que su incidencia no es tan alta, ya que disminuye al relacionarse otros factores con la presentación de este tipo de neoplasia

Hemorragia uterina disfuncional, que es la complicación principal por uso de estrógenos

Litiasis vesicular, cuya incidencia aumenta 100% en las pacientes que utilizan estrógenos, en comparación con las que no lo hacen

Intolerancia a la glucosa, en especial cuando se utilizan estrógenos conjugados

Incremento leve de la tensión arterial con el uso de estrógenos sintéticos, por aumento en la secreción de aldosterona y mayor actividad de la renina plasmática

Síntomas generales como náuseas, vómito, dolor abdominal, sensación de plenitud gástrica, cefalea, migraña y mastalgia al inicio del tratamiento

No se han podido relacionar de manera directa los fenómenos tromboembólicos y el cáncer de mama con el uso de estrógenos

Cuadro 312-3. Contraindicaciones para la hormonoterapia de reemplazo en la menopausia

Sospecha de neoplasias dependientes de estrógenos, como cáncer de mama y de endometrio
Hemorragia uterina anormal
Antecedente de tromboembolia pulmonar o insuficiencia venosa grave
Hepatopatía activa
Diabetes mellitus descontrolada
Hipertensión arterial grave
Antecedente de cáncer de mama en familiares cercanos

Los preparados hormonales de uso más común disponibles en la actualidad son: estrógenos conjugados (contienen dosis bajas de progesterona), estrógenos sintéticos (etinilestradiol y sus derivados), estradiol micronizado, cremas vaginales con estrógenos y parches dérmicos con estrógenos.

Los estrógenos se administran de acuerdo con una base cíclica; se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis mínimas eficaces y en el menor lapso posible (p. ej., 0.6 mg de estrógenos conjugados o su equivalente de otro estrógeno no sintético durante 21 o 25 días). Si la mujer tiene útero, se aconseja adicionar algún progestágeno durante los últimos 12 días de administración de estrógenos, para evitar hiperplasia endometrial y disminuir la incidencia de cáncer de endometrio. Las mujeres sin útero no requieren sustitución con progesterona, excepto aquellas con antecedente de endometriosis. La duración del tratamiento deberá ser de por lo menos 10 años.

Hay suficientes datos que apoyan que el tratamiento hormonal disminuye el desarrollo de aterosclerosis, enfermedad coronaria, enfermedad tromboembólica y en especial osteoporosis. Con relación a esta última enfermedad, se recomienda control periódico con densitometría ósea para valorar el éxito del tratamiento. Se deben agregar suplementos de calcio, fluoruros, calcitonina, vitamina D y un programa de ejercicio.

Por último, en pacientes que reciben hormonoterapia de reemplazo, se deben vigilar en forma periódica la presencia de hemorragia uterina, nódulos mamarios y funcionamiento hepático.

Hay datos suficientes para afirmar que el tratamiento hormonal disminuye el desarrollo de aterosclerosis, enfermedad coronaria, enfermedad tromboembólica y osteoporosis

313 ■ Amenorrea

Sergio Fiorelli Rodríguez

INTRODUCCIÓN

No es común que el médico internista atienda alteraciones del ciclo menstrual. Cuando ello sucede, se debe por lo general a que alguna enfermedad sistémica ocasiona en forma secundaria alteraciones menstruales, las cuales pasan a segundo término y se canalizan al médico ginecoobstetra. Por tanto, el objetivo del presente capítulo, además de ofrecer un enfoque práctico del diagnóstico de amenorrea, es mostrar que este trastorno implica alteraciones de la menstruación, y ésta supone un aspecto fundamental de la mujer, que comprende desde la menarquía hasta la menopausia, y durante este intervalo la fecundación, con todo lo que esto representa para el marco estructural psicológico femenino. La amenorrea es un reto para el médico, ya que más allá de la definición científica implica una valoración biopsicosocial integral, paradigma clásico de la medicina interna.

DEFINICIÓN

La menstruación es el flujo periódico y natural de sangre, moco y fragmentos celulares de la mucosa uterina, que ocurre en forma normal a intervalos regulares y con un ritmo

Para el diagnóstico y tratamiento de la amenorrea se requiere valoración biopsicosocial integral

específico en cada mujer, excepto en el embarazo y la lactancia, desde la pubertad hasta la menopausia; este intervalo, por lo general de 28 días, se regula por un complejo mecanismo que implica adecuada coordinación para la liberación de hormonas hipotalámicas, gonadotropinas hipofisarias y hormonas ováricas. Cualquier anomalía en la función de hipotálamo, hipófisis, ovario o útero, o cualquier defecto anatómico que impida el flujo uterino, ocasiona anomalías en el ciclo menstrual. Por otra parte, la amenorrea se puede dividir en primaria y secundaria.

Amenorrea primaria

Mujeres que llegan a los 14 años de edad sin presentar menarquía ni desarrollo de características sexuales secundarias, o a los 16 años sin presentar menarquía, aun en presencia de características sexuales secundarias. Las causas de amenorrea primaria por lo general son de origen genético.

Amenorrea secundaria

Mujeres que ya menstrúan y tienen ausencia de tres ciclos regulares o un periodo igual o mayor de seis meses sin menstruación. En esta categoría se encuentra la amenorrea fisiológica, secundaria al embarazo (causa más común de amenorrea), la lactancia y la menopausia; una vez que se han descartado estas causas, la primera posibilidad de amenorrea secundaria es insuficiencia ovárica.

No obstante su utilidad, esta división no es la más correcta, ya que hay pacientes con disgenesia gonadal que menstrúan en forma cíclica por un tiempo y después presentan amenorrea secundaria, así como mujeres con amenorrea primaria que se debe a anovulación crónica.

Las causas más frecuentes de amenorrea secundaria son: embarazo, lactancia y menopausia, y hay que descartarlas antes de continuar el tratamiento

CLASIFICACIÓN

Como la división de amenorrea en primaria y secundaria resulta un tanto incierta, se ha propuesto una clasificación basada en las principales alteraciones anatómicas y fisiológicas del trastorno, del cual se consideran tres grupos principales.

Causas anatómicas

Incluyen todos los defectos anatómicos que imposibilitan el flujo menstrual; las principales se mencionan en el cuadro 313-1.

Insuficiencia ovárica

El ovario es incapaz de producir estrógenos en cantidad suficiente para bloquear la producción de gonadotropinas por la hipófisis. Es común que la proporción hormona

Cuadro 313-1. Principales causas anatómicas de amenorrea

- Seudohermafroditismo femenino (hiperplasia suprarrenal congénita o antecedente de exposición a andrógenos durante el embarazo)
- Agenesia de los conductos de Muller o ausencia congénita de vagina
- Feminización testicular completa
- Himen imperforado
- Tabique vaginal transversal
- Estenosis cervical
- Síndrome de Asherman (destrucción del endometrio posteriora legrado uterino, relacionado por lo general con hemorragia posparto o aborto séptico)

foliculoestimulante/hormona luteinizante (FSH/LH) sea superior a la unidad. Las principales causas son:

Disgenesia gonadal

La causa más frecuente de insuficiencia ovárica es el síndrome de Turner

También llamada síndrome de Turner, que es la causa más común.

Insuficiencia ovárica prematura

También se conoce como menopausia temprana, ya que ocurre en mujeres menores de 40 años. Su etiología al parecer se relaciona con presencia de anticuerpos contra células del ovario, y en ocasiones se acompaña de disfunción poliglandular (como insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo).

Otras causas menos frecuentes son síndrome de ovario resistente a la acción de FSH, deficiencia de 17-alfa-hidroxilasa (amenorrea primaria, infantilismo sexual e hipertensión, por incremento en la producción de desoxicorticosterona) y lesión yatrogénica.

Anovulación crónica

Comprende 80% de los casos en la consulta ginecoendocrina, por ser la causa más común de amenorrea; en ocasiones requiere evaluación de un equipo multidisciplinario, formado sobre todo por endocrinólogos e internistas. Su origen se debe a alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales o a trastornos en el metabolismo periférico de las hormonas esteroideas. Se subdivide en dos grandes grupos: anovulación crónica con estrógenos y anovulación crónica sin estrógenos.

Anovulación crónica con estrógenos

La anovulación crónica con estrógenos se caracteriza por respuesta positiva a la progesterona; esto quiere decir que la mujer con amenorrea menstrua si se le administra progesterona

Se caracteriza por respuesta positiva a la progesterona; esto quiere decir que la mujer con amenorrea menstrua si se le administra progesterona. Su fisiopatología se basa en producción acíclica de estrógenos, en particular por incremento en la producción de estrona a causa de aromatización extraglandular de la androstenediona en el tejido adiposo. Esta situación provoca incremento en la secreción de LH (retroalimentación positiva), lo que estimula a su vez mayor producción de andrógenos por el ovario y perpetúa el trastorno. Por otra parte, se inhibe la secreción de FSH y no se produce crecimiento folicular ni ovulación, aunque ésta puede inducirse por antiestrógenos como citrato de clomifeno (lo que indica que el eje hipotálamo-hipófisis funciona de manera adecuada).

El ejemplo más representativo de anovulación crónica con estrógenos es la enfermedad de ovarios poliquísticos

El ejemplo más representativo de anovulación crónica con estrógenos es la enfermedad de ovarios poliquísticos, que se caracteriza por infertilidad, hirsutismo, obesidad y amenorrea. Este trastorno se relaciona con resistencia a la insulina, virilización, hipertrichosis y acantosis nigricans; es de especial interés para el médico internista, pues se ha demostrado que es un factor de riesgo para infarto del miocardio, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2.

Otras posibilidades diagnósticas son tumores de ovario (tumores de la teca granulosa, tumor de Brenner y tumor de Krukenberg), hiperplasia suprarrenal de inicio en edad adulta, algunas enfermedades tiroideas y síndrome de Cushing.

Anovulación crónica sin estrógenos

La anovulación crónica sin estrógenos se caracteriza por respuesta negativa a la progesterona

Se caracteriza por respuesta negativa a la progesterona. A diferencia de la categoría anterior, la mujer con amenorrea y sin ninguna de las causas anatómicas que se mencionan en el cuadro 313-1, no menstrua antes ni después de que se le administre progesterona. Estas pacientes por lo general tienen valores normales o disminuidos de gonado-

tropinas, lo que indica disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, que puede deberse a causas orgánicas o funcionales que afectan al sistema nervioso central, como anorexia nerviosa, depresión, estrés, ejercicio, tumor hipotalámico o hipofisario y deficiencia aislada de gonadotropinas (como en el síndrome de Kallman, que se produce por secreción deficiente de hormona liberadora de hormona luteinizante [LHRH] y se acompaña de anosmia o hiposmia por desarrollo deficiente del bulbo olfatorio).

La mayor parte de las enfermedades sistémicas vinculadas con amenorrea se agrupan en esta categoría.

PRINCIPALES ENFERMEDADES SISTÉMICAS RELACIONADAS CON AMENORREA

Para que ocurra menstruación, además del adecuado funcionamiento de hipotálamo, hipófisis y ovarios, se requiere un metabolismo normal de esteroides. Por lo tanto, todas las enfermedades funcionales u orgánicas que ocasionen desnutrición o depresión, o que afecten órganos como hígado, riñón, tiroides, glándula suprarrenal, o sistema inmunitario, pueden vincularse con alteraciones del ciclo menstrual y amenorrea. La mayor parte de los padecimientos sistémicos crónicos se relacionan con alteraciones de los neurotransmisores y neuromoduladores que causan anovulación; entre los más importantes se mencionan desnutrición y pérdida de peso, insuficiencia de algún aparato o sistema, tumores cerebrales y enfermedades del sistema inmunitario.

Desnutrición

Se sabe que la disminución de peso y de la proporción de masa corporal por debajo de los índices de normalidad se relaciona con desnutrición primaria o secundaria, y con trastornos de la alimentación que a su vez se vinculan con amenorrea e infertilidad, las cuales son reversibles cuando se recupera el estado nutricional. Lo anterior puede observarse en:

Mujeres sanas que en forma voluntaria se imponen dietas hipocalóricas (menos de 1 000 kcal) o realizan ejercicios extenuantes, como ballet o maratón. Se altera la secreción cíclica de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), quizá condicionada por incremento de la secreción de opioides endógenos que se relacionan con disminución de gonadotropinas. Las pacientes con síndrome de malabsorción intestinal presentan un mecanismo semejante.

Pacientes con trastornos psiconeuroendocrinos, como anorexia nerviosa, que es una de las alteraciones de la alimentación más frecuentes de la mujer, no sólo en la adolescencia sino también en la etapa adulta. Se considera como una enfermedad psiquiátrica relacionada en ocasiones con esquizofrenia; es más común en mujeres de estratos socioeconómicos altos.

Pacientes con bulimia nerviosa, otro trastorno psiconeuroendocrino que puede formar parte de la anorexia nerviosa o presentarse en forma independiente. En ambos casos, los valores de LH y FSH son bajos, igual que el metabolismo de hormonas suprarrenales y tiroides (T_3 baja con T_3 inversa alta). El grado de disminución de los niveles de gonadotropinas se correlaciona en forma directa con pérdida de peso y actividad pulsátil de LH. Es probable que la disfunción se encuentre a nivel hipotalámico o en centros superiores.

Pacientes que han sufrido estrés intenso (pérdida del trabajo, fallecimiento de algún familiar, etc.), quienes presentan anovulación por aumento de las concentraciones séricas de prolactina, hormona del crecimiento, corticotropina y endorfinas beta, lo que condiciona disminución de la frecuencia pulsátil de GnRH.

Las pacientes sometidas a estrés intenso presentan anovulación por incremento de las concentraciones séricas de prolactina, hormona del crecimiento, corticotropina y endorfinas beta

Insuficiencia renal

Es común que las pacientes con insuficiencia renal crónica presenten anovulación. Por lo común ocurre amenorrea con concentraciones de creatinina sérica > 5 mg/100 ml. Aun con hemodiálisis, 90% de las enfermas continúan con trastornos menstruales, no así las que se someten a trasplante renal, que incluso logran el embarazo. Por otra

Es común que las pacientes con insuficiencia renal crónica presenten anovulación

Las enfermedades sistémicas que cursan con amenorrea son: desnutrición, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo, hipertiroidismo, síndrome de Cushing, tumores cerebrales, anorexia nerviosa y enfermedades autoinmunitarias

El hipertiroidismo también se relaciona con amenorrea

Es frecuente que las pacientes con enfermedades autoinmunitarias presenten menopausia temprana

Los trastornos menstruales pueden ser secundarios al uso de algunos medicamentos, como antidepresivos, fenotiacinas y algunos antihipertensivos

parte, las concentraciones de LH son altas con relación a FSH, quizá por menor excreción de LH. Además, en la mayor parte de estas pacientes hay hiperprolactinemia, un factor más que impide la ovulación.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática crónica son frecuentes amenorrea, pérdida de la libido e infertilidad. Hay pérdida de la liberación pulsátil de gonadotropinas por inadecuada regulación a nivel del hipotálamo. Es posible encontrar concentraciones séricas altas de estrona por aumento de la conversión periférica de precursores androgénicos, como consecuencia de disminución de su metabolismo.

Endocrinopatías

El hipotiroidismo ocasiona retardo en la aparición de la pubertad, alteraciones menstruales e infertilidad. Los niveles séricos de globulina fijadora de hormonas sexuales son bajos, lo que ocasiona mayor acción biológica de esteroides, aunque no haya aumento en la cantidad de esteroides circulantes. Se produce mayor aromatización extraglandular de testosterona a estradiol; por otra parte, los niveles de prolactina aumentan en forma secundaria a la excesiva secreción de hormona liberadora de tirotropina.

El hipertiroidismo también se relaciona con amenorrea. El exceso de hormonas tiroideas produce incremento de la globulina fijadora de hormonas sexuales, lo que ocasiona disminución del metabolismo de los andrógenos y aumento extraglandular en la producción de estrona, testosterona y androstenediona, lo que condiciona ciclos anovulatorios y aumento de hormona luteinizante.

El síndrome de Cushing es un ejemplo típico de relación entre la función suprarrenal y la función reproductora. Son característicos la amenorrea y el hirsutismo, que en 70% de los casos se atribuyen a sobreproducción de corticotropina. Las concentraciones séricas de testosterona son muy altas por producción excesiva de andrógenos adrenales y reducción de la globulina fijadora de hormonas sexuales.

Tumores cerebrales

Los adenomas son el tipo más frecuente de tumores hipofisarios, que constituyen 10 a 15% de los tumores intracraneales. En la actualidad se sabe que todas las neuronas secretoras de la adenohipófisis son capaces de formar adenomas, y que éstos pueden ser monomorfos si la producción hormonal es por un mismo tipo de células, o polimorfos, si es por varios tipos. Su crecimiento produce hipopituitarismo por compresión o destrucción de la hipófisis. El prolactinoma constituye 70% de los adenomas.

Enfermedades autoinmunitarias

Las pacientes con enfermedades autoinmunitarias (sobre todo enfermedad de Addison, tiroiditis de Hashimoto, mistenia grave, artritis reumatoidea, lupus eritematoso generalizado, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria y anemia perniciosa) con frecuencia presentan menopausia temprana. Hay indicios de que los autoanticuerpos atacan en forma directa el parénquima del ovario y producen ooforitis autoinmunitaria. Es posible que también actúen contra los receptores hormonales.

En el lupus eritematoso sistémico activo se ha observado que los linfocitos activos producen concentraciones altas de prolactina, y en consecuencia amenorrea.

Otras causas

Diversos medicamentos pueden ocasionar trastornos menstruales y amenorrea. Entre los más conocidos están los psicofármacos que modifican la neurotransmisión, como antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas y algunos medicamentos antihipertensivos, como alfa-metildopa y reserpina.

La mayor parte de los agentes quimioterapéuticos, así como la radioterapia, causan amenorrea e infertilidad.

La esclerosis múltiple se considera una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, de probable origen viral, aunque esto no se ha podido demostrar; afecta a personas jóvenes de ambos sexos y en ocasiones presenta síntomas relacionados con síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, hipotermia, pérdida de peso, hiperprolactinemia con amenorrea y galactorrea que probablemente se deba a lesión subtalámica.

Por último, puede producirse disfunción gonadal por enfermedades infecciosas como parotiditis y tuberculosis genital, así como tumores metastásicos y sarcoidosis.

DIAGNOSTICO

En la figura 313-1 se muestra un esquema para la evaluación de amenorrea. El aspecto más importante es la valoración clínica; debe ponerse especial atención al desarrollo de características sexuales secundarias, presencia o ausencia de útero y concentraciones séricas de estrógenos (que se pueden inferir mediante inspección del moco cervical). Si la mujer se encuentra en etapa reproductiva y presenta amenorrea, debe descartarse embarazo; si no hay signos clínicos sugestivos, se solicita determinación sérica de gonadotropina coriónica fracción beta. Una vez que se ha descartado embarazo, y si los datos clínicos son insuficientes para establecer el diagnóstico de amenorrea, se determinan las concentraciones séricas de prolactina y de estrógenos, y se administra progeste-

La valoración clínica es fundamental para el diagnóstico

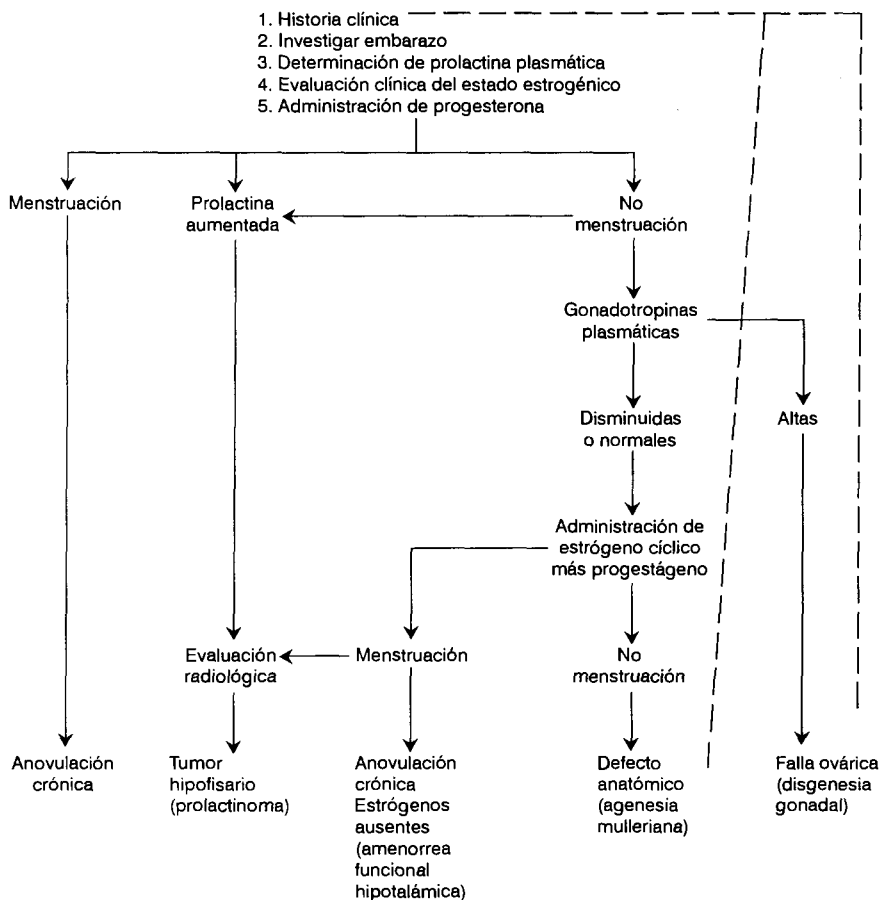


Fig. 313-1. Esquema de evaluación de la amenorrea. Las líneas punteadas indican que en la mayor parte de los casos se puede obtener un diagnóstico clínico correcto. Entre paréntesis se propone el posible diagnóstico.

Cuadro 313-2. Hallazgos físicos y su vinculación con amenorrea

Características	Hallazgos	Diagnóstico probable
Talla	< 1.50 cm	Síndrome de Turner
Peso	< de 20% de lo esperado para la talla	Disfunción hipotalámica
Mamas	No desarrolladas	Estrógenos disminuidos
	Galactorrea	Hiperprolactinemia
Piel	Pálida	Insuficiencia renal
Mucosas	Ictéricas	Insuficiencia hepática
Presión arterial	Alta	Hiperplasia suprarrenal
		Síndrome de Cushing
		Síndrome de Turner
Vello púbico	Ausente	Feminización testicular
		Insuficiencia hipofisaria
	Distribución masculina	Enfermedad de ovario poliquístico, hiperplasia suprarrenal
Examen pélvico	Cuello uterino blando, útero grande	Embarazo
	Clitoris grande	Hiperandrogenemia
Reflejos osteotendinosos	Disminuidos	Hipotiroidismo
Campimetría	Alterada	Tumor hipofisario

roña parenteral (100 mg) o acetato de medroxiprogesterona por vía oral (10 mg una o dos veces diarias durante cinco días); debe observarse si hay o no hay hemorragia transvaginal. Con estos datos se puede seguir el esquema señalado para establecer el diagnóstico.

La laparoscopia es un procedimiento útil y seguro en el diagnóstico de alteraciones ginecológicas relacionadas con amenorrea.

En el cuadro 313-2 se muestran las características clínicas que orientan el diagnóstico de presunción de la causa de amenorrea, las cuales pueden observarse desde la primera visita médica.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Mclver B, Romanski SA, Nippoldt TB. Evaluation and management of amenorrhoea (review). *Mayo Clin Proc* 1997;72(12):161-9.
- Santiago S, Valdés-Ramos R. Evaluación del estado nutricional de la mujer en edad reproductiva. Usos y limitaciones. *Ginec Obst Mex* 1999;67:129-40.

314 ■ Anticoncepción

Silvia E. Figueroa Giles

INTRODUCCIÓN

La población mundial en 1859 era de 1 000 millones de habitantes; sólo 80 años después, en 1961, llegó a 3 000 millones, y en 1992 a 5 400 millones. La OMS calcula que si no se toman medidas al respecto, podría llegar a 19 000 millones en el año 2100. De ahí que la investigación biomédica en tecnología anticonceptiva tenga hoy la mayor trascendencia. La evolución de la metodología anticonceptiva se encamina a la búsqueda de mayor seguridad y eficacia, y al desarrollo de nuevos métodos.

La anticoncepción en mujeres con problemas médicos presenta retos especiales, tanto para la paciente como para el médico, en primer lugar porque los estudios sobre métodos anticonceptivos se han efectuado en mujeres sanas, y es imposible extrapolar los resultados a mujeres con alguna enfermedad, y en segundo lugar porque los internistas y subespecialistas no están familiarizados con los métodos anticonceptivos.

Gran número de mujeres en México cursan con problemas médicos crónicos; los de mayor prevalencia son diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, dislipidemias, epilepsia, migraña, alteraciones ginecológicas y, en menor grado, trastornos inmunitarios. Entre las consideraciones especiales para seleccionar el método anticonceptivo se incluyen: a) efecto potencial de la enfermedad sobre el embarazo y viceversa; b) efecto potencial del método anticonceptivo sobre la enfermedad, y c) probables interacciones farmacológicas de medicamentos y agentes anticonceptivos.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS ACTUALES

Anticoncepción hormonal oral

En el momento de su aparición, los anticonceptivos orales combinados revolucionaron el control de la fertilidad por su alta eficacia anticonceptiva; sin embargo, con frecuencia se relacionaron con efectos secundarios indeseables que en algunas mujeres llegaron a ocasionar la muerte. Por ello, las dosis de los componentes estrogénico y progestágeno (que inicialmente se consideraron las causantes) se redujeron de manera progresiva al mínimo, y con ello se brindó adecuada eficacia anticonceptiva con menor frecuencia de efectos secundarios. Recientemente se sintetizaron tres progestágenos que tienen mayor selectividad y actividad androgénica mínima.

Hay indicios de que los anticonceptivos orales combinados interfieren con la producción de gonadotropinas a nivel de las células hipofisarias y del ovario, y con la liberación de hormonas liberadoras de gonadotropina en el hipotálamo.

Los compuestos de anticonceptivos orales combinados incluyen un componente estrogénico (etinilestradiol) y un progestágeno; de acuerdo con su contenido y dosis se clasifican como:

Primera generación: etinilestradiol (50 µg).

Segunda generación: etinilestradiol (30 a 40 µg), norgestrel (500 µg), y levonorgestrel (150 µg) o norgestimato (250 µg).

Tercera generación: etinilestradiol (20 a 40 µg), desogestrel (150 µg) o gestodeno (75 µg), con una potencia progestacional cinco a 10 veces mayor que la noretindrona.

Anticoncepción hormonal inyectable

En la actualidad hay dos preparados a base de progestágenos, que se utilizan ampliamente por su gran efectividad, buena tolerancia y aceptabilidad: depomedroxiprogesterona (DMPA) (en dosis de 150 mg cada tres meses) y enantato de noretisterona (NET-EN) (en dosis de 200 mg cada dos meses). Recientemente comenzaron a administrarse progestinas sintéticas combinadas con estrógenos.

Dispositivo intrauterino

El dispositivo intrauterino (DIU) se usa después de parto, aborto o cesárea. Cuando se emplea en la planificación familiar en gran escala es un método seguro, aceptable, instantáneo y eficaz que no interfiere con la lactancia. Requiere selección cuidadosa de las pacientes. Está contraindicado en deformidad de cavidad uterina, útero pequeño, dismenorrea incapacitante, cáncer cervicouterino, enfermedad inflamatoria pélvica, sangrados uterinos anormales y promiscuidad.

La anticoncepción en mujeres con problemas médicos presenta retos especiales, tanto para la paciente como para el médico, en primer lugar porque los estudios sobre métodos anticonceptivos se han efectuado en mujeres sanas, y es imposible extrapolar los resultados a mujeres con alguna enfermedad

Entre las consideraciones especiales para seleccionar el método anticonceptivo se incluyen: a) efecto potencial de la enfermedad sobre el embarazo y viceversa; b) efecto potencial del método anticonceptivo sobre la enfermedad, y c) probables interacciones farmacológicas de medicamentos y agentes anticonceptivos

Los compuestos de anticonceptivos orales combinados incluyen un componente estrogénico (etinilestradiol) y un progestágeno

El DIU está contraindicado cuando hay deformidad de la cavidad uterina, útero pequeño, dismenorrea grave, cáncer cervicouterino, enfermedad inflamatoria pélvica, anemia y promiscuidad

Vasectomía

Este método de esterilización masculina tiene aceptación de 1 % en Latinoamérica y de 9% en Asia occidental. No modifica la función endocrina del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales ni la actividad sexual. No se ha demostrado relación directa entre vasectomía y cáncer de próstata y de testículo, o con infarto del miocardio.

Oclusión tubaria bilateral

Es un método definitivo que está indicado en caso de paridad y riesgo reproductivo elevado. La edad o el número de hijos no son contraindicación, pero sí la enfermedad inflamatoria pélvica, la anemia no corregida (puede aumentar el sangrado menstrual) y el embarazo.

Métodos de barrera

Incluyen preservativos y espermicidas que tienen mayor utilidad en enfermedades de transmisión sexual.

EFFECTO DE LA CONTRACEPCION EN CANCERES GINECOLÓGICOS

Cancer de mama

Los anticonceptivos orales pueden ejercer efecto protector en la enfermedad mamaria benigna

Diversos estudios establecen que las usuarias de anticonceptivos orales combinados no presentan mayor riesgo de padecer cáncer de mama, aun por uso prolongado (10 años o más); tampoco cuando inician su administración a edad temprana, antes del primer nacimiento, o en presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama o enfermedad benigna de mama. Estos datos fueron confirmados recientemente por la Organización Mundial de la Salud. Los anticonceptivos orales pueden incluso ejercer efecto protector en la enfermedad mamaria benigna.

Cancer cervicouterino

Aunque las conclusiones son difíciles por la interacción de otras variables (como mayor detección de cáncer por mayor frecuencia de prueba de Papanicolaou en estas pacientes), hay numerosas investigaciones que sugieren incremento del riesgo con el uso prolongado de anticonceptivos orales combinados (más de cinco a 10 años). Por ello es más recomendable el uso de métodos de barrera con espermaticidas, en especial por la protección contra el virus del papiloma humano en mujeres con alto riesgo de exposición.

Cancer de ovario y endometrio

Hay consenso de que los anticonceptivos orales combinados tienen efecto protector contra este tipo de cáncer con cuatro o más años de uso

A diferencia del cáncer cervicouterino, hay consenso de que los anticonceptivos orales combinados tienen efecto protector contra este tipo de cáncer con cuatro o más años de uso. Este efecto benéfico se prolonga cuando menos 15 años después de suspender el uso de cualquier anticonceptivo oral combinado.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Hay tres enfermedades cardiovasculares que presentan dificultades importantes en la selección de métodos anticonceptivos: hipertensión arterial, prolapso de válvula mitral y angina.

Hipertensión arterial

La información epidemiológica indica que los anticonceptivos orales combinados inducen leve aumento en la incidencia de hipertensión arterial. El incremento de la presión sanguínea puede ser leve a moderado, y originarse en una respuesta exagerada del sustrato de renina a los estrógenos farmacológicos, lo que ocasiona altos niveles plasmáticos de renina. Otro mecanismo invocado es la actividad simpática y la retención de sodio. El aumento de la presión arterial es más frecuente con dosis altas de anticonceptivos orales combinados.

En pacientes jóvenes con hipertensión arterial controlada se aconsejan anticonceptivos orales combinados en microdosis, y en mujeres de mayor edad con antecedentes de tabaquismo o hipertensión arterial de difícil control se sugieren implantes de progestágenos, inyecciones de depósito o dispositivo intrauterino.

Los anticonceptivos orales combinados inducen leve aumento en la incidencia de hipertensión arterial

En pacientes jóvenes con hipertensión arterial controlada se aconsejan anticonceptivos orales combinados en microdosis

Prolapso de válvula mitral

En general tiene curso clínico benigno. Uno de cada 6 000 pacientes presenta episodios generalizados de tromboembolia. Los anticonceptivos orales combinados pueden reducir la supervivencia de las plaquetas, disminuir los niveles de antitrombina III y aumentar los niveles de tromboglobulina, por lo que su uso debe evitarse en esta condición. Se sugiere el uso de progestágenos o dispositivo intrauterino.

Enfermedad coronaria

Según diversos estudios, en usuarias de anticonceptivos orales combinados el riesgo de infarto agudo de miocardio varía de 0.3 a 15%, con una media de 2 a 4%. Se ha comprobado que estos anticonceptivos tienen efecto antiaterosclerótico, por lo que el mecanismo implicado en el infarto del miocardio podría ser la tromboembolia, sobre todo cuando se relaciona con tabaquismo. Se recomienda en general el uso de DIU o progestinas de larga acción.

Se ha comprobado el efecto antiaterosclerótico de los anticonceptivos orales combinados

ANTICONCEPTIVOS Y TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

El importante riesgo de tromboembolia venosa, pulmonar o cerebral que se relaciona con anticonceptivos orales a base de dosis altas de estrógenos (50 a 150 µg) disminuyó de manera notable en el decenio de 1960 con las nuevas preparaciones hormonales orales y la selección adecuada de pacientes para este método.

Los estrógenos incrementan los factores de la coagulación II, VII, X y XI, y disminuyen en menos de 10% la concentración de antitrombina III; también hay reducción de las cifras de proteínas C y S. Asimismo, se ha demostrado que la dosis de estrógenos es uno de los principales factores en la enfermedad trombótica de origen arterial, a diferencia de la tromboembolia venosa, en que la duración del tratamiento es el factor más importante.

Por lo anterior, está contraindicada la administración de anticonceptivos orales combinados cuando hay antecedentes de tromboembolia (lo que incluye a pacientes con síndrome antifosfolípido) o tabaquismo, y en pacientes con alteraciones de la coagulación. Los anticoagulantes orales no son contraindicación para el uso de anticonceptivos orales combinados, ya que éstos reducen la posibilidad de hemorragia en la ovulación y la cantidad de sangrado menstrual en la paciente anticoagulada; sólo se aconseja vigilancia de los límites adecuados de anticoagulación.

Se recomienda el empleo de alternativas como métodos de barrera, obstrucción tubaria bilateral y progestinas de tercera generación.

Los estrógenos incrementan los factores de coagulación II, VII, X y XI, y disminuyen en menos de 10% la concentración de antitrombina III

La administración de anticonceptivos orales combinados está contraindicada cuando hay antecedentes de tromboembolia o tabaquismo, y en pacientes con alteraciones de la coagulación

ANTICONCEPCION Y DISLIPIDEMIAS

Los estrógenos tienen efecto protector para aterogénesis, ya que aumentan los niveles séricos de lipoproteínas de alta densidad y disminuyen los de lipoproteínas de baja

Los triglicéridos totales aumentan 20 a 50% con el uso de anticonceptivos orales combinados

densidad. El componente progestacional invierte estos cambios (disminuye las lipoproteínas de alta densidad y aumenta las lipoproteínas de baja densidad); sin embargo, los nuevos anticonceptivos orales combinados en microdosis casi no interfieren con el efecto benéfico de los estrógenos, por lo que podrían utilizarse en pacientes dislipidémicas en combinación con manejo dietético y farmacológico específico, así como vigilancia estrecha. Los triglicéridos totales aumentan 20 a 50% con el uso de anticonceptivos orales combinados.

DIABETES MELLITUS Y CONTROL DE LA FERTILIDAD

Un aspecto importante de la anticoncepción en casos de diabetes es el efecto de los anticonceptivos orales combinados sobre el metabolismo de los carbohidratos y la producción del síndrome de resistencia a la insulina (hiperinsulinemia, alteraciones de la curva de tolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia y aumento de lipoproteínas de alta densidad), cuyo principal responsable es el componente estrogénico.

El método que más se utiliza es el dispositivo intrauterino; le siguen los hormonales (sólo progestágenos), condones o diafragmas y la obstrucción tubaria bilateral. En la actualidad se sabe que la mayor parte de las infecciones ginecológicas se transmiten al aplicar el dispositivo intrauterino, y no se ha demostrado mayor incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica en la paciente diabética.

Los anticonceptivos orales combinados tienen contraindicaciones relativas en mujeres diabéticas, por lo que debe analizarse cada caso de manera individual. Se ha demostrado mayor riesgo de aterogénesis y desarrollo potencial de enfermedad cardiovascular, lo que aunado al síndrome de resistencia a la insulina limita el uso de estos fármacos a pacientes diabéticas menores de 35 años con enfermedad estable y bajo vigilancia periódica.

No se recomienda el uso de anticonceptivos orales combinados en pacientes con antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial, proteinuria, retinopatía y escaso control metabólico

No se recomienda el uso de anticonceptivos orales combinados en pacientes con antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial, proteinuria, retinopatía y escaso control metabólico. En estos casos se aconsejan implantes con progestágenos, dispositivo intrauterino y obstrucción tubaria bilateral.

ALTERNATIVAS ANTICONCEPTIVAS EN MUJERES CON ENDOCRINOPATIAS

Enfermedad tiroidea

No hay restricciones para la selección de métodos anticonceptivos.

Prolactinoma

En estudios prospectivos o controlados no se ha demostrado mayor incidencia de adenomas hipofisarios con el uso de anticonceptivos orales combinados

Los estrógenos estimulan la secreción de prolactina y causan hipertrofia de los lactotrofos hipofisarios. No se ha demostrado en estudios prospectivos o controlados mayor incidencia de adenomas hipofisarios con el uso de anticonceptivos orales combinados; sin embargo, hay informes de que el tamaño del prolactinoma podría incrementarse de forma leve en pacientes con este trastorno. Por otro lado, los anticonceptivos orales combinados son más efectivos para restaurar los ciclos menstruales y mejorar la mineralización ósea, y su uso podría alternarse con bromocriptina en caso de programar embarazo.

Ovario poliquístico

Los anticonceptivos orales combinados son la selección óptima para la contracepción y el tratamiento del trastorno.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Epilepsia

Las hormonas sexuales tienen considerable impacto sobre la excitabilidad neuronal; los estrógenos por vía intravenosa, en particular, aumentan la frecuencia y grado de espigas en el electroencefalograma y la progesterona intravenosa las disminuye. En algunas pacientes con epilepsia, los anticonceptivos orales combinados pueden exacerbar las crisis convulsivas; además, los anticonvulsivos (difenilhidantoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina) disminuyen los niveles sanguíneos de esteroides y producen falla anticonceptiva. Se deben valorar alternativas como dispositivo intrauterino, progestágenos, métodos de barrera y oclusión tubaria bilateral.

Cefalea

En la cefalea no vascular o en la migraña sin datos neurológicos pueden usarse anticonceptivos orales combinados bajo vigilancia estrecha, y suspenderse en caso de que el cuadro empeore. La migraña con alteración neurológica contraindica el uso de anticonceptivos orales combinados.

ANTICONCEPCION E INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Anticonceptivos orales combinados

Su uso prolongado (más de 12 meses) tiene efecto protector contra la enfermedad inflamatoria pélvica; podría aumentar la transmisión de VIH por mayor riesgo de infección cervical a causa de *Chlamydia*, omisión del uso de condón, mayor riesgo de úlceras genitales y ectropión genital, y alteraciones inmunitarias locales y generales. La rifampicina y los antimicóticos orales (ketoconazol, fluconazol, itraconazol) disminuyen los niveles plasmáticos contraceptivos de los esteroides.

Dispositivo intrauterino

Es una alternativa segura y eficaz cuando se inserta de manera aséptica en mujeres con bajo riesgo de infecciones del aparato reproductivo.

Métodos de barrera

En combinación con espermaticidas, reducen los riesgos de contraer virus de la inmunodeficiencia humana y enfermedades de transmisión sexual; con anticonceptivos orales mejoran la anticoncepción y evitan la probabilidad de infecciones de transmisión sexual.

Sexo seguro

Este término designa la profilaxis más efectiva contra el virus de la inmunodeficiencia humana, infecciones de transmisión sexual y embarazos no deseados.

LECTURAS RECOMENDADAS

Lidergaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. *Contraception* 1998;57:291.

315 ■ Aborto séptico

Héctor J. Alfaro Rodríguez

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud informa tasas de mortalidad de 0.5 y 1% por aborto séptico en países en vías de desarrollo. En México, la presencia de este trastorno todavía es un problema de salud pública importante, ya que casi siempre es provocado, es decir, se trata de un "aborto criminal".

Las maniobras intrauterinas que se realizan en este país a petición de la paciente tienen carácter delictuoso de acuerdo con el artículo 329 del Código Penal del Distrito Federal, y por lo tanto son punibles; la responsabilidad se extiende a quienes practican tales maniobras y a quienes las solicitan o permiten que se practiquen. Por esta razón, lo habitual es que personal no capacitado practique abortos ilegales en malas condiciones de higiene; ambos factores dan lugar a infecciones intrauterinas y sus graves secuelas, así como a hemorragia y choque séptico.

El aborto séptico es causa de un alto número de muertes maternas en México

El aborto séptico es causa de un alto número de muertes maternas en México, aunque la cifra no puede precisarse porque el carácter ilegal del proceso condiciona su falta de registro. Los hospitales donde se atienden las complicaciones del aborto provocado que ocasiona la muerte de las pacientes, orientan sus esfuerzos a resolver sólo la parte técnica que les corresponde, e ignoran en forma deliberada el origen del proceso por las implicaciones legales señaladas.

La despenalización del aborto, único medio para disminuir la práctica del aborto criminal y sus consecuencias, es un tema que implica otros campos fuera de la medicina y está fuera del objetivo de este libro.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las causas de morbilidad en el aborto son la hemorragia, la perforación uterina y la sepsis

Además de la hemorragia y la perforación uterina, la sepsis también es causa de morbilidad en el aborto criminal. Algunos informes históricos europeos refieren que entre 1960 y 1965 el servicio de reanimación renal del hospital Hôtel-Dieu de París recibió 215 casos de insuficiencia renal aguda secundarios a maniobras abortivas criminales, y 15% de las pacientes fallecieron.

Se sospechará aborto séptico ilegal por la persistencia de hemorragia después del aborto, además de presencia de fiebre, escalofrío o leucorrea purulenta. Cualquier bacteria que se encuentre en el tracto genital inferior de la mujer puede provocar infección en el tracto genital interno; esto es, las bacterias que se encuentren en la vagina pueden causar endocervicitis, endometritis, salpingooforitis, pelviperitonitis, tromboflebitis pélvica séptica y choque séptico. Esta extensión de la infección puede ocurrir por diseminación directa a través de la mucosa en forma retrógrada, por vía hematológica o por vía linfática.

El endocervix tiene una microflora diversa que incluye bacterias aerobias, anaerobias, micoplasmas, *Chlamydia* y virus. Los principales microorganismos aerobios y anaerobios aislados en el líquido peritoneal de pacientes con pelviperitonitis secundaria a aborto séptico se muestran en el cuadro 315-1. Recientemente se ha informado de casos aislados de aborto séptico secundario a la presencia de *Campylobacter fetus* y *jejuni*.

En la mujer sana se encuentran microorganismos comensales (predominantemente anaerobios) que no provocan procesos infecciosos a menos que haya traumatismo del tracto vaginal o manejo antimicrobiano inadecuado de los procesos inflamatorios o infecciosos menores que permitan sobreinfecciones o "enmascaramientos" de la evolución de un proceso inflamatorio, así como inadecuada exploración y revisión del tracto genital externo después de maniobras abortivas.

Cuadro 315-1. Microorganismos aislados con mayor frecuencia en pacientes con pelviperitonitis

Anaerobios	Aerobios
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Fusobacterium</i> sp	<i>Escherichia coli</i>
<i>Peptostreptococcus</i> sp	<i>Haemophilus influenzae B</i>
<i>Veillonella</i> sp	Estreptococo alfa hemolítico
<i>Clostridium ramosum</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Lactobacillus anaerobius</i>	<i>Lactobacillus</i> sp
	<i>Gardnerella vaginalis</i>
	<i>Mycoplasma hominis</i>
	Difteroides
	<i>Chlamydia trachomatis</i>

El potencial de oxidación-reducción (potencial "redox") del tracto genital femenino y el potencial de algunas bacterias para producir dismutasa y catalasa de superóxido son condiciones favorables para que las mismas bacterias inicien un proceso infeccioso. Recientemente se aceptó el concepto "vaginosis", en particular "vaginosis bacteriana", como condición para el sobrecrecimiento bacteriano en la vagina.

El número de bacterias facultativas y anaerobias en la vagina de pacientes con vaginosis bacteriana es 100 a 1 000 veces mayor que el encontrado en pacientes en cuya flora vaginal domina el lactobacilo. Además, *Prevotella* y *Porphyromas* son especialmente virulentas, y se encuentran altas concentraciones de sus especies en pacientes con vaginosis bacteriana.

Los lactobacilos dominan y controlan la flora vaginal normal; estos microorganismos conservan su predominio en la vagina mediante producción de ácido láctico, el cual mantiene un pH bajo (menos de 4.5) que inhibe el crecimiento de otras bacterias vaginales. Algunas especies de *Lactobacillus* también pueden producir peróxido de hidrógeno, que inhibe el desarrollo y crecimiento de microorganismos no productores de catalasa. La combinación de peróxido de hidrógeno y cloro con peroxidasa (que se encuentran en abundancia en cuello uterino y endometrio) es un potente sistema bactericida.

En la actualidad se relaciona vaginosis bacteriana con algunas infecciones, entre las que destaca la enfermedad inflamatoria pélvica aguda secundaria a aborto provocado. Por otra parte, el gonococo (*Neisseria gonorrhoeae*) se encuentra en menos de 50% de los casos y llega a producir salpingooforitis. *Clostridium perfringens*, anaerobio grampositivo, se observa en cultivos cervicales hasta en 29% de los casos, pero raras veces resulta patógeno.

Para que exista sobrecrecimiento bacteriano en la vagina es necesario que ocurra vaginosis bacteriana y reducción del potencial redox

La vaginosis bacteriana se relaciona con enfermedad inflamatoria pélvica

COMPLICACIONES

Enfermedad inflamatoria pélvica

Con frecuencia es una alteración secundaria a aborto séptico que se presenta en 4 a 12% de los casos, por lo general relacionada con *Chlamydia trachomatis*; sin embargo, en endometrio y trompas de Falopio se han aislado otras bacterias que proliferan en la vaginosis bacteriana (cuadro 315-1), por lo que en estos casos la vaginosis bacteriana implica presencia de flora vaginal anormal con supresión de lactobacilos e incremento del número de bacterias, como *Mycoplasma hominis*, bacteroides, *Gardnerella vaginalis* y varios anaerobios. Se supone que durante las maniobras abortivas estos microorganismos pueden ascender a la cavidad endometrial.

La vagina y el ectocérvix están cubiertos por epitelio escamoso estratificado, en tanto que el endocérvix lo está por epitelio columnar dispuesto en un sistema intrincado de túneles (denominados glándulas cervicales). La transición entre estos dos tipos de epitelio, llamada unión escamocolumnar, se localiza por lo general a escasos milímetros del orificio cervical. La cervicitis, por lo tanto, implica inflamación difusa a nivel

La enfermedad inflamatoria pélvica se relaciona con *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* y varios anaerobios

de esta unión, con infiltrados de células plasmáticas y polimorfonucleares a nivel de tejido subepitelial, en tanto que la mucosa se torna hiperémica e hipertrófica con inicio frecuente de descamación.

Los microorganismos que infectan el cuello uterino pueden diseminarse y afectar al útero y las trompas de Falopio por dos rutas: *Neisseria gonorrhoeae* se disemina del cuello uterino al endometrio, causa endometritis transitoria y afecta al endosalpinx; por otro lado, las bacterias piógenas, como estreptococo, llegan a las mismas estructuras por vía linfática. En esta forma, en la endosalpingitis aguda la submucosa es infiltrada por polimorfonucleares y la luz de las trompas se llena de exudado purulento, que puede alcanzar la cavidad peritoneal y causar pelviperitonitis.

La infección del endometrio por aborto séptico con retención de restos ovulares por lo general es autolimitada. El tejido necrótico, desvitalizado, es un excelente medio de cultivo que permite el desarrollo de endometritis, miometritis y parametritis. En estos casos se han encontrado múltiples abscesos; el proceso inflamatorio puede diseminarse por vía hematógena, y presentarse también tromboflebitis pélvica séptica y celulitis pélvica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Según el grado de afección orgánica, la forma de presentación varía de cervicovaginitis o endometritis localizada hasta un cuadro grave de diseminación bacteriana (es decir, pelviperitonitis y choque séptico) (cuadros 315-2 a 315-5).

Choque séptico

La incidencia de choque séptico por aborto séptico es alta, igual que la mortalidad (hasta de 80%), ya que las pacientes reciben atención médica en etapas avanzadas del padecimiento.

El choque séptico presenta características hemodinámicas, respiratorias, metabólicas, hematológicas y neurológicas bien definidas que pueden ser reversibles o irreversibles. Aunque el síndrome séptico (ahora conocido también como respuesta inflamatoria generalizada) se presenta por lo común en mujeres jóvenes, desencadena complicaciones que llevan a las pacientes a falla orgánica múltiple y a la muerte. Por ello es importante actuar en las primeras etapas del padecimiento: realizar interrogatorio y exploración física cuidadosos, así como un buen diagnóstico diferencial; ordenar perfil de laboratorio y gabinete lo más completo posible, e iniciar en forma agresiva el tratamiento medicamentoso (antibioticoterapia) y quirúrgico.

Los cambios que ocurren en la sepsis grave son de índole molecular y bioquímica. El choque séptico es un reto para el médico clínico, por la amplia gama de sistemas afectados y el gran número de mediadores liberados, lo que desencadena el cuadro clínico que se caracteriza por la fase hiperdinámica.

La inflamación es una reacción natural para preservar la salud; sin embargo, tiene efectos tan potentes que puede dañar a los propios tejidos.

La generación de citocinas y el proceso inflamatorio se regulan normalmente por mecanismos como presencia de antagonistas endógenos de citocinas, inhibición por receptores específicos a estas mismas citocinas y control hormonal. El choque séptico se presenta cuando se rompe esta homeostasis. Es importante señalar que no se requiere gran cantidad de bacterias en la sangre para que se inicie la cascada de eventos del síndrome séptico: entre 20 y 50% de las pacientes con sepsis no cursan con bacteriemia. Tampoco se requiere la persistencia del foco infeccioso para que continúe el desarrollo

La mortalidad por choque séptico secundario a aborto séptico alcanza mortalidad hasta de 80% entre otras situaciones por el retardo que en general sufre la atención de las enfermas

No se requiere de gran cantidad de bacterias en la sangre para que se desencadene el choque séptico; alrededor de 20 a 50% de las pacientes con sepsis no cursan con bacteriuria

Cuadro 315-2. Hallazgos clínicos por especuloscopia en la cervicitis

Secreción vaginal sui géneris Zonas de mucosa hiperémica en la unión escamocolumnar Dolor en la exploración y tacto vaginal

Cuadro 315-3. Hallazgos clínicos en la endometritis

Útero crecido y doloroso (subinvolucionado)
Dolor abdominal en hipogastrio
Hiperestesia a la exploración y el tacto, dolor en parametrios y anexos
Persistencia de restos ovulares en cavidad uterina y vagina
Secreción fétida y sanguinolenta
Fiebre alta (mayor de 38°C)
Signos y síntomas de bacteriemia (taquicardia, hipotensión, mal estado general, polipnea, escalofríos, diaforesis, <i>livedo reticularis</i> , alteración de la conciencia)
Náuseas y vómito

de estos eventos, que culminan con daño endotelial, trastornos de la coagulación, daño tisular, anormalidades del tono vascular y depresión miocárdica, de tal forma que el choque séptico puede ocurrir sin demostración de infección.

TRATAMIENTO

El médico internista participa en el tratamiento del aborto séptico desde las primeras etapas, siempre de común acuerdo con el ginecoobstetra. En gran parte, la solución del problema es tratamiento quirúrgico rápido y eficaz, con terapéutica antimicrobiana bien orientada. Por ello, antes de iniciar la intervención quirúrgica se requieren los servicios del internista, para efectuar evaluación preoperatoria bien protocolizada e iniciar la estabilización general de la paciente, sobre todo en el aspecto hemodinámico.

Se deben identificar antecedentes patológicos y personales con relación a estado nutricional, medio socioeconómico y cultural, abortos repetidos, abortos habituales y provocados; asimismo, hay que evaluar el estado de la paciente con relación a la presencia de anemia, hipoperfusión sistémica, deshidratación, fallas orgánicas, alergias, etcétera.

En la primera valoración es necesario establecer si la paciente cursa con alguna fase de choque séptico (hiperdinámica o hipodinámica) y determinar volúmenes urinarios, estado de conciencia, cambios hematológicos, función respiratoria y de intercambio gaseoso, presencia de ansiedad, dolor y respuestas neurovegetativas.

En conjunto con el ginecoobstetra, el internista debe explorar a la paciente para determinar si el problema séptico implica o no estructuras extrapélvicas, y si hay tromboflebitis pélvica séptica, sobre todo por el alto riesgo de desarrollar tromboembolia pulmonar.

En este periodo de estabilización e impregnación de fármacos, sobre todo antibióticos, la vigilancia debe ser más estrecha por la posibilidad de choque séptico. Se recomiendan los lineamientos de tratamiento que se establecen en los cuadros 315-6 a 315-10.

Es importante recordar que la precarga es fundamental para cualquier procedimiento quirúrgico, ya que tanto el bloqueo peridural como la inducción para anestesia general producen hipotensión. La colocación o el intento de colocación de catéteres centrales retrasa algunas maniobras básicas de reanimación (vía aérea, circulación) y se deben aplazar hasta que la paciente tenga mayor estabilidad.

Ante la sospecha diagnóstica es necesario establecer los volúmenes urinarios, el estado de conciencia si existen alteraciones de la función respiratoria o del intercambio de gases, o si hay cambios hematológicos

Cuadro 315-4. Hallazgos clínicos de miometritis secundaria a aborto séptico

Todos los datos encontrados en la endometritis, más los siguientes:
Distensión abdominal y disminución de la peristalsis
Evacuaciones diarreicas
Signos de irritación peritoneal
Presencia de masa palpable (pastrón) en los anexos o en las fosas iliacas, que sugiere absceso pélvico, hematoma infectado o tromboflebitis pélvica séptica

Cuadro 315-5. Hallazgos clínicos de pelviperitonitis secundaria a aborto séptico

Todos los datos referidos en los cuadros 315-2 a 315-4, más los siguientes:

- En la visión directa de cuello uterino y cavidad vaginal se pueden apreciar desgarros, laceraciones, heridas, úlceras, zonas de tejido inflamadas secundarias a la acción de sustancias cáusticas, perforaciones y también cuerpos extraños
- Signos francos de irritación peritoneal
- Signos de presencia de aire en cavidad peritoneal
- Salida abundante de material purulento y restos ovulares sanguinolentos
- Masas palpables
- Aspecto de toxiinfección sistémica en la paciente con signos y síntomas de sepsis generalizada (véase el apartado relativo a choque séptico)
- Signos y síntomas de tromboembolia pulmonar

El inicio inmediato y empírico de terapéutica antimicrobiana depende de los esquemas establecidos en cada unidad hospitalaria y la experiencia de cada médico, por la gran cantidad de microorganismos que pueden causar el cuadro séptico.

El tratamiento antimicrobiano inicial se dirige contra los patógenos más comunes: anaerobios y gramnegativos; antes de iniciarlo, se deben tomar muestras para cultivo en varios sitios (sangre, orina y secreciones cervicovaginales o procedentes de endometrio) (cuadro 315-11). Los antibióticos beta-lactámicos son aún la base de la terapéutica por su actividad contra anaerobios y aerobios y su bajo costo; además, porque las ureidopenicilinas (como azlocilina, mezlocilina y piperacilina) tienen gran actividad contra gramnegativos, grampositivos y anaerobios.

La impregnación de antibióticos durante las 24 horas anteriores al procedimiento quirúrgico intrauterino es motivo de controversia y algunos autores recomiendan menor tiempo (p. ej., 6 h). Sin embargo, hasta el momento la profilaxis no es una conducta aceptada de manera general.

La vigilancia intensiva durante el periodo de impregnación antimicrobiana permite identificar a las pacientes en quienes se presenta choque séptico, las cuales deben someterse de inmediato a procedimiento quirúrgico. La frecuencia de choque séptico entre pacientes con aborto séptico es relativamente baja: oscila entre 3 y 7%; sin embargo, deben iniciarse todas las medidas sugeridas para evitar diseminación séptica y alteración hemodinámica.

El supuesto de que los antibióticos de síntesis más reciente son mejores para el tratamiento no tiene sustento científico. Cuando ya se conoce la flora (cuadro 315-1) que interviene en estos procesos infecciosos, la mejor opción terapéutica, la más innovadora y la más económica consiste en penicilina o sus derivados, en combinación con algún aminoglucósido.

Cuadro 315-6. Evaluación y vigilancia del aborto séptico

- a. Historia clínica completa
- b. Valorar traslado inmediato a quirófano, sala de labor o unidad de terapia intensiva
- c. Solicitar al laboratorio pruebas de coagulación, de grupo y Rh, citología hemática completa, plaquetas, azoados, gasometría arterial, venosa o ambas, electrolitos séricos, así como toma de muestras para cultivo (cuando sea evidente la secreción) y hemocultivo, independientemente de la presencia de hipertermia o antecedente de administración de antibióticos
- d. Radiografías de tórax y abdomen en dos posiciones
- e. Ultraecsonografía, tomografía axial computada de pelvis cuando se disponga de estos medios diagnósticos
- f. Colocación de electrodos para electrocardiografía continua
- g. Colocación de sonda de Foley
- h: Colocación de dos vías intravenosas periféricas, número 16 o 18
- i. Colocación de sonda nasogástrica, si se requiere
- J. Colocación de puntas nasales para administración de oxígeno

No hay acuerdo para el tiempo de impregnación de antibióticos previo a la intervención quirúrgica, pero varía entre 6 y 24 horas

Cuadro 315-7. Cristaloides, coloides y electrolitos en el tratamiento del aborto séptico

1. Iniciar con solución de Ringer lactada, 1 000 ml en 2 h, o solución isotónica de cloruro de sodio (solución fisiológica), 1 000 ml en 2 h
2. Una vez estabilizada la tensión arterial de la paciente, la diuresis y el estado de hidratación, se coloca catéter para presión venosa central
3. Administración de sangre, plasma fresco y albúmina de acuerdo con las necesidades para elevar la presión venosa central, los niveles de hemoglobina y la diuresis. Haemacel y dextrán, según requerimientos
4. Colocación de catéter de Swan-Canz en el choque séptico

Hay múltiples esquemas de tratamiento antimicrobiano para las infecciones y el tipo de antibiótico utilizado varía de acuerdo con la gravedad del cuadro, la presencia o ausencia de lesión de la herida quirúrgica, y la fetidez y abundancia de las secreciones, entre otros factores. Los esquemas más utilizados son los dobles y triples; sin embargo, con la aparición de cefalosporinas antianaerobias (de tercera y ahora de cuarta generación) y de beta-lactámicos de amplio espectro, muchos equipos médicos utilizan sobre todo monoterapia.

En infecciones moderadas (cuando no hay abscesos profundos o pelviperitonitis), el tratamiento consiste en un doble esquema a base de penicilina más aminoglucósido o metronidazol, o clindamicina más aminoglucósido o cefalosporina antianaerobia.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, las situaciones que se indican a continuación requieren conducta radical, como histerectomía:

- Pelviperitonitis, choque séptico o ambos, los cuales no responden al tratamiento médico habitual.
- Útero mayor al de un embarazo de 16 semanas.
- Perforación uterina.
- Hemorragia incontrolable.
- Aborto inducido por agentes químicos, como jabón, detergentes, sosa y otros.
- Infección por *Clostridium perfringens*.

Las indicaciones para histerectomía son: pelviperitonitis o choque séptico; perforación uterina; hemorragia incontrolable; aborto inducido por agentes químicos; infección por *Clostridium perfringens*

PRONOSTICO

El futuro de la paciente que ingresa al hospital con aborto séptico es malo desde el punto de vista moral, social, reproductivo, físico y demás, pues si bien puede salvar la vida en los primeros momentos de su padecimiento, puede perder órganos tan importantes para su futuro reproductivo como útero, trompas y ovarios. Además, el daño psicológico influye de manera muy importante, por lo que se prefiere actuar a nivel preventivo y no curativo.

El costo-beneficio del internamiento puede ser muy alto, ya que la atención en unidades de terapia intensiva por lo general es costosa.

Cuadro 315-8. Oxigenoterapia y apoyo ventilatorio en el tratamiento del aborto séptico

- a. Puntas nasales con oxígeno, 5 L/m³/n; oxígeno por mascarilla (nebulizador) en fracción inspirada de 40%, según los resultados de la gasometría arterial o la respuesta clínica
- b. Apoyo ventilatorio avanzado con canulación endotraqueal para conectar a ventilador mecánico de presión o volumen y manejar fracciones inspiratorias de oxígeno altas (entre 40 y 100%), de acuerdo con resultados de la gasometría arterial, la evolución del padecimiento y la reacción clínica de la paciente; por lo general, para esta maniobra se requiere sedación profunda y relajación muscular
- c. Se deben lograr los siguientes valores de oxigenación: PaO₂ de 80 torr o más; PaCO₂ de 25 a 35 torr; pH de 7.25 a 7.35; bicarbonato de sodio de 22 a 26 meq; saturación de Hb arriba de 92%
- d. Se debe optimizar la cifra de hemoglobina en estas pacientes hasta obtener valores mayores de 10 g para asegurar un buen transporte de oxígeno

Cuadro 315-9. Aminas, inotrópicos y vasodilatadores en el tratamiento del aborto séptico

No iniciar su administración hasta asegurar un buen volumen intravascular, que se vigila mediante la respuesta clínica, la presión venosa central o las cifras resultantes de la sonda de Swan-Ganz. La dopamina es aún la mejor opción para aumentar el gasto cardíaco y el flujo renal, además de que influye en la circulación esplácica.

El uso de digoxina no se acepta plenamente.

Utilizar dobutamina en dosis inotrópicas.

Usar nitroprusiato de sodio o nitroglicerina endovenosa en las dosis acostumbradas sólo cuando la paciente esté en choque séptico y según las cifras obtenidas a través de la sonda de Swan-Ganz.

No se justifica el uso de efedrina, effortil, adrenalina o noradrenalina para aumentar la tensión arterial.

La furosemida tiene algunos efectos hemodinámicos favorables sólo después de que la paciente logra volumen intravascular adecuado.

Cuadro 315-10. Analgésicos, antiinflamatorios y corticoesteroides en el tratamiento del aborto séptico

Los corticoides no han mostrado "protección" o modificación favorable en el desarrollo del choque séptico; se corre el riesgo de exacerbar el cuadro infeccioso.

Los analgésicos y los antiinflamatorios habituales se pueden utilizar de acuerdo con las necesidades del paciente, la disponibilidad del hospital y los antecedentes de cuadros alérgicos.

Es necesario recordar que los analgésicos narcóticos producen depresión miocárdica e hipotensión.

La declaración de Tbilisi (Tiflis), Georgia (de la antigua URSS), publicada el 13 de octubre de 1990 en el marco de la Conferencia Mundial sobre Aborto y Anticoncepción, establece lo siguiente:

1. El embarazo no deseado y el aborto sin seguridad son problemas mayores de salud pública y de seguridad social.
2. En Europa hay 10 millones o más de abortos provocados, pero en los países con mala planificación familiar y mala educación sexual la tasa de aborto provocado es hasta 20 veces mayor.
3. Aunque la buena planificación familiar disminuye las tasas de aborto provocado, éstas nunca serán iguales a cero; por ello debe autorizarse el aborto como parte del sistema de salud, ya que es un procedimiento simple, seguro, no costoso y aceptable que puede realizarse en el nivel primario de atención.
4. En los países en que el aborto está penalizado, no se observa disminución de su incidencia y sí un impacto negativo en los resultados, como esterilidad y muerte.

Los participantes en dicha conferencia destacaron, entre otras cuestiones, la necesidad de:

- a. Contar con servicios de salud reproductiva que respeten la autonomía y la dignidad de la mujer.
- b. Impartir educación sobre sexualidad desde temprana edad y para ambos sexos.
- c. Impulsar cambios en el modo de promover la salud reproductiva, entre los que se encuentra educar a los varones para compartir con las mujeres la responsabilidad de anticoncepción, formación de la familia y educación de los hijos.

Cuadro 315-11. Antibioticoterapia en el tratamiento del aborto séptico

Inhibidores de beta-lactamasas (clavulanato) más sulbactam

Ampicilina en dosis altas (más de 4 g/día)

Cefalosporinas de tercera generación más aminoglucósido

Clindamicina más metronidazol

Cloranfenicol en dosis altas

Tetraciclinas para *Chlamydia* y *Mycoplasma*

LECTURAS RECOMENDADAS

- Hager D, et al. Efficacy of oral antibiotics following parenteral antibiotics for serious infections in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1989;73:326.
- Hervet E. Abortement clandestin-abortion legal. *Rev Pat* 1974;24:637.
- Ledger WJ. A historical review of pelvic infection. *Obstet Gynecol* 1988;158:687.
- Lee WC, et al. Septic shock during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:401.
- Legrain M. Pronostic et traitement de l'insuffisance rénale aigu du post-abortif. *Presse Med* 1970;36:1565.
- Mercer L. Use of expanded spectrum cephalosporins for the treatment of obstetrical and gynecological infections. *Obstet Gynecol Surg* 1988;43:569.
- OMS. L'avortement spontané ou provoqué. Series de rapports techniques, 1998:461.
- Ruiz Moreno JA, García Rojas JM, Alvarado LG. Aborto séptico. Un problema actual. *Rev Sanid Milit Méx* 1992;46:145.
- Sauerwein RW, Bisseling J, Horrevorts AM. Septic abortion associated with campylobacter fetus subspecies fetus infection: case report and review of the literature. *Infection* 1993;21:331.

316 ■ Vulvovaginitis

José Millian Calvillo

DEFINICIÓN

Las vulvovaginitis son un grupo de alteraciones de la parte baja del aparato genital femenino, poco relacionadas entre sí, que comparten síntomas similares, sobre todo flujo o fluido vaginal. Cabe aclarar que, desde el punto de vista etimológico, el término leucorrea sólo es aplicable cuando el flujo tiene coloración blanca.

La importancia de las vulvovaginitis radica en que, en conjunto, causan 10% de las consultas médicas solicitadas por mujeres. Se calcula, además, que todas las mujeres presentarán vulvovaginitis al menos una vez en su vida. Por otro lado, estos trastornos pueden relacionarse con padecimientos sistémicos o complicarlos (p. ej., la vinculación diabetes mellitus-moniliasis), o bien condicionar patología prevenible, como enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad o parto prematuro.

La importancia de las vulvovaginitis radica en que, en conjunto, causan 10% de las consultas médicas solicitadas por mujeres

ETIOLOGÍA

Entre los factores causales se hallan diversos gérmenes, productos químicos, jabones, higiene deficiente, actividad sexual, flora vaginal y edad de la paciente (cuadro 316-1). Las vulvovaginitis de mayor interés médico son las infecciosas, ya que conforman 90% de todos los casos; en orden decreciente de frecuencia, incluyen vaginosis bacteriana, moniliasis y tricomoniasis, que son las que se analizan en este capítulo. Se considera que estos padecimientos son infecciones de transmisión sexual (ITS) (cuadro 316-2), aunque en el caso de la vaginosis bacteriana esto no se ha demostrado. Otro aspecto relevante es que las vulvovaginitis se asocian con cierta frecuencia a otras ITS, y su persistencia o recurrencia puede relacionarse con prácticas sexuales de riesgo para el desarrollo de infecciones sistémicas.

DIAGNOSTICO

Aunque no es motivo directo de consulta con el internista, éste debe interrogar a la paciente sobre la sintomatología vulvovaginal como parte integral de la historia clínica. En caso de positividad de los síntomas, se debe ampliar la búsqueda de antecedentes ginecoobstétricos y del padecimiento actual; deberá considerarse que a las pacientes con frecuencia se les dificulta mencionar que cursan con flujo, por lo que tienden a minimizarlo, refiriéndose a esta alteración como "humedad aumentada" u "hongos". En el cuadro 316-3 se muestran algunas preguntas que el internista debe realizar de manera habitual en el interrogatorio.

Cuadro 316-1. Causas de síntomas vaginales (flujo) en la vulvovaginitis**Infecciones bacterianas**

Vaginosis bacteriana (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* sp, *Prevotella*, *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus*)
 Cervicitis gonocócica
 Cervicitis no gonocócica (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*)
 Vaginosis citolítica (proliferación excesiva de *Lactobacillus* sp)
 Chancroide (*Haemophilus ducreyi*)

Hongos

Moniliasis

Parásitos

Tricomoniasis
 Otros (giardiasis, enterobiasis)

Virus

Herpes simple tipos 1 y 2
 Virus del papiloma humano

Alergias

Alergia a *Candida*
 Alergia a la proteína del semen
 Manifestación vaginal de alergia sistémica
 Transferencia pasiva de IgE en el semen

Vaginitis atrófica

Posmenopausia
 Posparto

Vaginitis irritativa

Abrasión mecánica
 Baños calientes en tina
 Condones, espermicidas
 Desodorantes, duchas vaginales, jabones, perfumes
 Medicamentos tópicos
 Toallas sanitarias, tapones, papel sanitario

Afecciones genitourinarias

Cistitis intersticial
 Síndrome uretral
 Uretritis

Otras

Dermatitis diversas
 Flujo del embarazo
 Neuralgia de los pudendos
 Neuralgia posherpética
 Vulvodinia diabética

Cuadro 316-2. Enfermedades de transmisión sexual. Clasificación sindromática**Con incremento de flujo vaginal**

Tricomoniasis
 Moniliasis
 Vaginosis bacteriana

Con incremento de secreción cervical e implicaciones pélvicas

Cervicitis gonocócica
 Cervicitis no gonocócica (*Chlamydia trachomatis*)
 Cervicitis por micoplasma (*Ureaplasma urealyticum*)

Con lesiones ulcerativas y linfadenopatía pélvica

Sífilis
 Chancroide
 Linfogranuloma venéreo
 Herpes simple

Con lesiones diversas

Virus del papiloma (verrugas, condilomas)
 Molusco contagioso

Con implicaciones sistémicas

Infección por citomegalovirus
 Infección por virus de la inmunodeficiencia humana
 Hepatitis viral

Cuadro 316-3. Algunas preguntas para la historia clínica de vulvovaginitis

1. Inicio del flujo; presencia de prurito o mal olor
2. Tipo de toallas sanitarias o tampones y uso de duchas vaginales
¿Tienen relación los síntomas vaginales con el uso de estos productos?
3. Relación de los síntomas con el coito
¿Hay aumento de los síntomas durante el coito o después del mismo?
¿Hay dispareunia vaginal?
¿El mal olor aumenta después del coito?
4. ¿Ha cambiado de pareja sexual recientemente?
¿La pareja sexual presenta algún síntoma?
5. ¿Ha recibido antes tratamiento para alguna enfermedad de transmisión sexual?
¿Recientemente ha recibido tratamiento para el trastorno actual?
¿Ha intentado algún tratamiento casero o con productos no prescritos por algún médico?

En caso de sintomatología vaginal se efectúa exploración de genitales externos en busca de hiperemia, inflamación, excoriaciones y secreciones transvaginales, además de lesiones dérmicas específicas de otras infecciones de transmisión sexual. Después se efectúa exploración interna mediante espejo vaginal; se observan paredes vaginales, características del exudado, cuello uterino (forma, tamaño, lesiones y presencia de exudado transcervical). Luego se procede a tomar muestras para pruebas de laboratorio (cuadro 316-4). Por último se realiza exploración bimanual con atención especial a los fondos de saco vaginales y a la movilización del cuello uterino, ya que si ésta es dolorosa sugiere la posibilidad de enfermedad inflamatoria pélvica (cuadro 316-5).

La existencia de dolor a la movilización del cuello uterino o a la palpación de los fondos de saco sugiere enfermedad inflamatoria pélvica

Vaginosis bacteriana

Antes se conocía como vaginitis por *Haemophilus*, vaginitis por *GardnereUa*, vaginitis por anaerobios y vaginitis inespecífica. Es la principal causa de vulvovaginitis en la mujer en edad reproductiva (comprende 40% de los casos). Se produce por desequilibrio de la flora normal de la vagina, con disminución de la flora lactobacilar e incremento de anaerobios. No hay respuesta inflamatoria vaginal, sólo incremento del tipo y cantidad de bacterias (de ahí el término vaginosis). En la secreción vaginal de mujeres con vaginosis bacteriana se ha encontrado aumento de la concentración de *GardnereUa*

La vaginosis se produce por desequilibrio de la flora normal con disminución de la flora lactobacteriana e incremento de anaerobios

Cuadro 316-4. Características clínicas de la vulvovaginitis

	<i>Candidiasis</i>	<i>Tricomoniiasis</i>	<i>Vaginosis bacteriana</i>
Síntomas			
Flujo	+	+	++
Prurito	+	++	-
Fetidez	-	- o +	++
Secreción			
Color	Blanco	Amarilla	Grisácea
Consistencia	Espesa, fragmentada	Delgada con burbujas	Delgada homogénea
Pruebas			
pH	4 a 5	bal	5 a 6
Aminas (KOH)*	-	- o +	++
Preparación en fresco	+	**	-
Otros	-	-	Células clave
Tinción de Cram	-	-	Cocobacilos con tinción de Cram variable
Cultivos	PDA, Nickerson, Sabouraud	Tricosel	No concluyeme

* KOH: hidróxido de potasio.

Cuadro 316-5. Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de vulvovaginitis

pH vaginal

Para determinarlo se impregna papel para pH con un hisopo que contenga secreciones del fondo de saco posterior de la vagina. El pH vaginal normal es de 4 a 4.5; cuando es menor de 4 sugiere vaginosis citolítica

Frotis en fresco

Laminilla número 1: se coloca secreción vaginal, se agrega una gota de solución salina y se aplica un cubreobjetos; el examen puede mostrar: a) bacterias cocoides y células "clave" (células epiteliales descamativas cubiertas por bacterias) características de vaginosis bacteriana, o b) flagelados ovales, móviles, con abundantes polimorfonucleares, hallazgos característicos de tricomoniasis

Laminilla número 2: se agrega una gota de KOH a 10% a la secreción vaginal y se aplica un cubreobjetos; su examen puede mostrar levaduras en forma de hifas y gemación, características de moniliasis

Tinción de Gram

A una tercera laminilla con secreción vaginal se le aplica tinción de Gram; el examen muestra bacilos Gram variables de la vaginosis bacteriana

Prueba de las aminas

Se realiza durante la preparación de la segunda laminilla; la prueba es positiva cuando desprende olor a pescado y es altamente sugerente de vaginosis bacteriana por *Cardnerella vaginalis*

Cultivos

Son útiles para confirmar diagnóstico de moniliasis y tricomoniasis cuando los datos clínicos y los frotis en fresco no son concluyentes. En caso de sospecha de vaginosis bacteriana no se recomienda realizar cultivos, pues se esperaría desarrollo de *C. vaginalis*, el cual también es positivo hasta en 50% de las mujeres sanas, y además son costosos; el frotis con tinción de Gram es de mayor utilidad

vaginalis, *Mycoplasma hominis* y anaerobios (*Mobiluncus*, *Prevotella* y *Peptostreptococcus*), aunque quizá estos gérmenes sólo contribuyan a la patogenia del padecimiento (fig. 316-1).

Manifestaciones clínicas

El síntoma principal es flujo vaginal grisáceo, fétido, con olor característico a pescado que aumenta con la menstruación y después del coito sin condón; puede haber discreto ardor vulvovaginal, pero el prurito es raro. En la pareja sexual puede ocurrir balanopostitis, ardor y prurito en glande y prepucio.

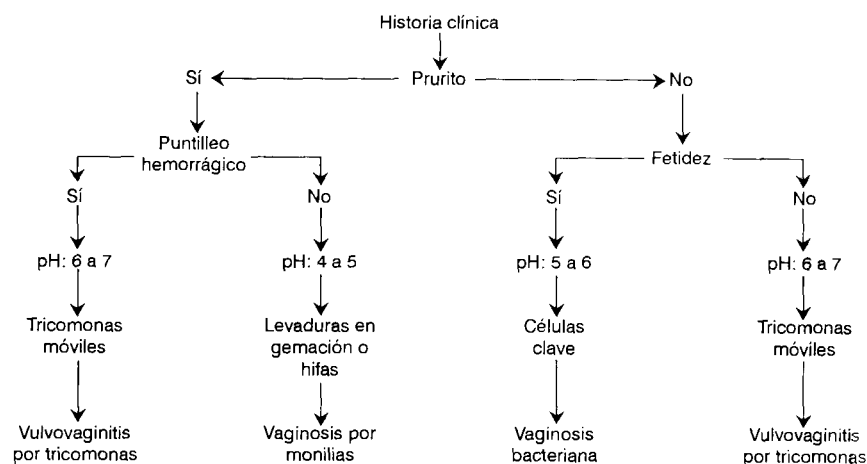


Fig. 316-1. Flujograma del diagnóstico de vulvovaginitis.

La vulva y la vagina se encuentran normales. Hay flujo blanco grisáceo, abundante, homogéneo, que se desprende fácilmente de la pared vaginal, con pH de 5 a 6, prueba de aminas positiva y presencia de células clave en el frotis en fresco con solución salina. El cultivo no es concluyente; es de mayor utilidad el frotis con tinción de Gram.

El síntoma principal de vaginosis es el flujo vaginal grisáceo fétido, con olor característico a pescado

Complicaciones

Se relaciona con parto prematuro, infección puerperal, sepsis, salpingitis y enfermedad inflamatoria pélvica.

Tratamiento

La primera opción es metronidazol por vía oral en dosis de 500 mg dos veces al día durante siete días. Los esquemas de clindamicina (300 mg dos veces al día durante siete días) o clindamicina crema a 2% (un aplicador vaginal cada 24 horas durante siete días) tienen la misma eficacia que el metronidazol. El tratamiento de la pareja sexual es recomendable sólo si hay síntomas en el varón.

Moniliasis

Se conoce de manera indistinta como moniliasis o candidiasis. El agente causal más común es *Candida albicans*, aunque también se han aislado *Candida tropicalis*, *Candida parasilopsis* y *Torulopsis glabrata*. Es la segunda causa más frecuente de vulvovaginitis infecciosa (30% de los casos).

Manifestaciones clínicas

Prurito intenso, ardor vulvovaginal y perineal que se incrementa durante el coito; flujo blanco, grumoso, escaso. En el cónyuge puede haber prurito genital y perineal.

En la exploración se encuentra edema e inflamación de vulva y vagina, escoriaciones y huellas de rascado. Hay flujo blanco, escaso, grumoso, pegajoso. El pH es de 4 a 5, la prueba de aminas es negativa y el frotis en fresco con hidróxido de potasio (KOH) muestra hifas y esporas con leucocitos moderados. Los cultivos para confirmar el diagnóstico son sencillos, económicos y confiables.

Complicaciones

Es frecuente en el embarazo, en mujeres diabéticas o en quienes reciben corticosteroides o anticonceptivos. Puede ocurrir de manera aguda después de la administración de antibióticos sistémicos.

La moniliasis es frecuente en el embarazo, en mujeres diabéticas o en quienes reciben corticosteroides o anticonceptivos. Puede ocurrir de manera aguda después de la administración de antibióticos sistémicos

Tratamiento

A los siguientes esquemas se les considera de similar eficacia: clotrimazol, 100 mg c/24 h durante siete días por vía vaginal, o 500 mg en dosis única por la misma vía; butoconazol crema a 2%, un aplicador vaginal por la noche durante tres días; fluconazol, 150 mg en dosis única por vía oral. En caso de recidivas múltiples se administra ketoconazol, 400 mg c/24 h durante 14 días por vía oral. En caso de recidivas múltiples o falta de respuesta al tratamiento se deben efectuar estudios para VIH. Es recomendable el tratamiento de la pareja.

La tricomoniasis es la tercera causa más frecuente de vulvovaginitis infecciosa. La produce un protozoo flagelado, *Trichomonas vaginalis*. Se relaciona con salpingitis, infertilidad, esterilidad, parto prematuro y rotura prematura de membranas.

Tricomoniasis

Es la tercera causa más frecuente de vulvovaginitis infecciosa. La produce un protozoo flagelado, *Trichomonas vaginalis*. Se relaciona con salpingitis, infertilidad, esterilidad, parto prematuro y rotura prematura de membranas.

Manifestaciones clínicas

Ardor vulvovaginal, disuria y dispareunia vaginal; puede haber prurito. Hay flujo transvaginal abundante, amarillo, que puede tener discreta fetidez y en ocasiones coloración rosada por puntilleo hemorrágico de vulva o cuello uterino. El cónyuge puede presentar balanopostitis, uretritis, epididimitis y prostatitis.

En la exploración se encuentra eritema vulvar, inflamación vaginal, cervicitis con erosión puntiforme, así como flujo amarillo o rosado, espumoso, abundante, con discreta fetidez. El pH es de 6 a 7, la prueba de las aminas puede ser positiva y el frotis en fresco con solución salina muestra tricomonas móviles con gran cantidad de polimorfonucleares. El cultivo para confirmar el diagnóstico es sencillo, económico y confiable.

Tratamiento

Metronidazol en dosis de 500 mg dos veces al día, durante siete días, por vía oral; o metronidazol en dosis única de 2 g por vía oral. Se recomienda el tratamiento de la pareja.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis; diagnostic criteria and microbiological and epidemiological associations. *Am J Med* 1983;74:14.
- Foreman A, Smith CB. Vaginitis: systematically solving a bothersome problem. *Postgrad Med* 1990;88:123.
- Narcio RML. Enfermedades de transmisión sexual: conceptos actuales y propuestas de tratamiento. *Perinatol Reprod Hum* 1993;7:49.
- Paavonen J, Stamm WE. Lower genital tract infections in women. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1:179.
- Sobel JD. Vaginitis in adult women. *Obstet Gynecol North Am* 1990; 17:851.
- Wolner-Hanssen P, Krieger JN, Stevens CE, et al. Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. *JAMA* 1989;261:571.

317 ■ Cancer de mama

Gabriel González Avila
Alfonso Fajardo Rodríguez

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Por su alta prevalencia e incidencia, el cáncer de glándula mamaria constituye un problema de salud nacional. En la actualidad México vive un fenómeno de transición epidemiológica, y en ciudades como el Distrito Federal el cáncer de mama es el que con mayor frecuencia afecta a la mujer, seguido por el carcinoma cervicouterino, y constituye la primera causa de muerte relacionada con cáncer en la población femenina.

De acuerdo con el Registro Nacional de Cáncer, la tasa de incidencia del cáncer de mama aumentó de 1.8 a 2.9/100 000 habitantes entre 1982 y 1989. En 1997 se estima-

ron 180 200 casos nuevos, lo que representa un incremento de 4.6 a 5.7% entre los tumores malignos.

La incidencia de este trastorno aumenta a partir de los 20 años y alcanza su máximo entre los 30 y los 59 años; de las mujeres con diagnóstico nuevo por año, 76.8% son mayores de 50 años. Es raro en mujeres jóvenes, con incidencia por 100 000 habitantes de un caso en el grupo de 20 a 24 años; sin embargo, la tasa asciende a 25 mujeres entre los 30 y los 34 años, a 121.7 en el grupo de 40 a 44 años y a 244.8 en el de 50 a 54.3 años.

Se estima que alrededor de una de cada ocho mujeres desarrollará cáncer de mama durante su vida. En relación con el género, se presenta en un varón por cada 100 mujeres, con incidencia menor de uno por ciento.

Desde el punto de vista anatómico, es más frecuente en el lado izquierdo que en el derecho, y en los cuadrantes externos que en los internos. La presentación sincrónica bilateral abarca 4 a 10% de los casos.

La distribución geográfica se correlaciona de manera directa con el nivel de desarrollo económico e industrial de las comunidades, por lo que tiene mayor incidencia en poblaciones urbanas. Es cinco veces más frecuente en occidentales que en orientales; sobresalen las estadounidenses, seguidas por estadounidenses de raza negra, hawaianas y latinoamericanas.

Con respecto de otros factores de riesgo genético y ambientales, se considera que el incremento en el consumo dietético de grasa saturada contribuye a mayor incidencia de la enfermedad; esto lo han demostrado estudios de migración de Japón a Hawai y Estados Unidos.

El cáncer de mama es el que con mayor frecuencia afecta a la mujer en México, y es la causa más común de muerte relacionada con cáncer en mujeres. Su incidencia va en aumento

Se estima que alrededor de una de cada ocho mujeres desarrollará cáncer de mama durante su vida

El cáncer de mama es cinco veces más frecuente en occidentales que en orientales; sobresalen las estadounidenses, seguidas por estadounidenses de raza negra, hawaianas y latinoamericanas

ETIOLOGÍA

A pesar de los avances en el estudio de las enfermedades, y con base sobre todo en el patrón epidemiológico, se ha demostrado que el cáncer de mama tiene origen multifactorial. Se han evaluado agentes virales, físicos, ambientales, genéticos, procesos inmunitarios y mecanismos hormonales.

FACTORES DE RIESGO

Los estudios epidemiológicos muestran que diversos factores (hereditarios y ambientales) determinan un riesgo directo de desarrollar cáncer de mama (cuadro 317-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay pocos síntomas tempranos. El signo más frecuente es un nódulo en la mama, que de inicio es aislado, móvil e indoloro y por lo general se descubre por autoexamen. En

Cuadro 317-1. Factores de riesgo de cáncer de mama

- Edad mayor de 50 años
- Antecedentes familiares directos de cáncer de mama en primera, segunda y tercera generación, con riesgo relativo creciente de 2.4, 1.8 y 1.3, respectivamente; es mayor si lo presentan dos o más familiares
- Menarquía temprana y menopausia tardía
- Nuliparidad y baja paridad
- Primigesta añosa (mayor de 30 años)
- Enfermedad proliferativa benigna de tipo hiperplasia atípica
- Antecedente de cáncer de mama en la mama contralateral
- Ausencia de lactancia
- Mamas densas y con calcificaciones en estudios radiográficos
- Obesidad posmenopáusica de tipo androide
- Ingestión de dieta alta en grasas saturadas
- El reemplazo hormonal en posmenopáusicas y el uso de anticonceptivos hormonales en premenopáusicas no ha mostrado relación significativa

Hay pocos síntomas tempranos, y el signo más frecuente es la autopalpación de un nódulo aislado móvil e indoloro

50% de los casos se localiza en el cuadrante superoexterno, en 20% en el centro, en 20% en los cuadrantes internos y en 10% en el inferoexterno. Conforme aumenta el tamaño se incrementa el dolor local y aparecen ganglios satélites. En casos raros, el primer síntoma es una gran masa axilar, pesadez en la mama o dolor óseo por metástasis a columna vertebral.

En el momento del diagnóstico, la axila tiene ganglios linfáticos positivos en 50 a 65% de los casos. Cuando hay metástasis axilares y éstas se encuentran fijas, provocan edema del brazo ipsilateral. El dolor en la parrilla costal, columna dorsolumbar o pélvico se debe a metástasis óseas (por lo general precede a la demostración radiográfica). Hay tos, disnea y derrame pleural en presencia de metástasis pulmonares y pleurales. En la enfermedad generalizada hay pérdida de peso y anemia.

COMPLICACIONES

Hipercalcemia

Es una complicación metabólica potencialmente mortal, frecuente en cáncer de mama; se debe a lisis ósea secundaria a metástasis en huesos o producción de sustancias semejantes a la parathormona (PTH) por el tejido tumoral. Las crisis hipercalcémicas son una urgencia oncológica.

Es importante identificar de manera temprana las metástasis a columna vertebral para prevenir no sólo el desarrollo de hipercalcemia, sino también la generación de fracturas y en consecuencia daño neurológico por compresión medular. Las metástasis deben tratarse con radioterapia o estabilización ortopédica de la columna vertebral.

Enfermedad neurológica

Es secundaria a metástasis del sistema nervioso central. Comprende varios síndromes neurológicos; los más frecuentes son confusión o estupor por edema cerebral, infiltración meníngea y compresión medular. Estos casos deben tratarse con dexametasona seguida de radioterapia. Otras manifestaciones son diabetes insípida y secreción inapropiada de hormona antidiurética.

DIAGNOSTICO

El autoexamen de mamas es el método de detección más recomendado. Es simple, no invasor y tiene una sensibilidad de 35 a 50%. Debe prestarse atención a los siguientes signos: tumor, engrosamiento, edema, piel de naranja e irritación de la piel mamaria, así como distorsión, retracción, descamación, escurrimientos, dolor e hipersensibilidad del pezón

El autoexamen de mamas es el método de detección más recomendado. Es simple, no invasor y tiene una sensibilidad de 35 a 50%. Los resultados mejoran si la técnica de enseñanza combina autoexamen con palpación en modelos anatómicos de silicón. Se recomienda que el médico evalúe a la paciente una vez al año.

Debe prestarse atención a los siguientes signos: tumor, engrosamiento, edema, piel de naranja e irritación de la piel mamaria, así como distorsión, retracción, descamación, escurrimientos, dolor e hipersensibilidad del pezón.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La mastografía detecta tumoración 1.7 años (en promedio) antes de que la mujer pueda autodetectarla. Se recomienda efectuar un estudio basal a los 35 años y estudios anuales en mujeres mayores de 50 años; 90% de los casos detectados por este método tienen enfermedad localizada

La mastografía es el método más efectivo para detectar cáncer de mama en su etapa más temprana, cuando es más tratable. Detecta tumoración 1.7 años (en promedio) antes de que la mujer pueda autodetectarla. Tiene sensibilidad de 85 a 92% y hay diferentes criterios para su uso. La Sociedad Americana de Cancer recomienda efectuar un estudio basal a los 35 años y estudios anuales en mujeres mayores de 50 años; 90% de los casos detectados por este método tienen enfermedad localizada. La exposición a radiación es mínima (0.4 rads) (cuadro 317-2).

La xeromastografía mejora la precisión de la mamografía con exposición a radiación mucho menor (0.2 rads), pero es costosa y de difícil acceso. Es útil para evaluar la cola de Spencer de la glándula mamaria.

Cuadro 317-2. Recomendaciones para la detección de cáncer de mama

	<i>Mastografía</i>	<i>Examen clínico de las mamas</i>	<i>Autoexploración de las mamas</i>
American Cancer Society	Mastografía basal entre los 35 y los 40 años de edad	Cada tres años en mujeres entre los 20 y los 40 años de edad	Mensualmente en mujeres mayores de 20 años
	Consultar al médico si las pacientes son menores de 50 años de edad	Anualmente en mujeres mayores de 40 años de edad	
Comisión de Trabajo de los Servicios Preventivos en Estados Unidos	Cada año en mujeres mayores de 50 años	Cada año en mujeres mayores de 40 años	
American College of Physicians	Cada año en mujeres entre los 50 y 59 años Su uso es discutible en mujeres entre 60 y 90 años		
Informe de los Secretarios de Salud del Reino Unido	Cada tres años en mujeres entre 50 y 64 años	Anualmente en mujeres entre los 50 y los 59 años	
Comisión de Trabajo Canadiense	Cada año en mujeres entre los 50 y los 59 años		

Fuente: American College of Physicians. MKSAP, estudio bioquímico y detección de casos, parte A, libro 1. 1990:21.

La biopsia por aspiración con aguja fina es útil en tumores grandes. Cuando la lesión es pequeña debe efectuarse extirpación quirúrgica para toma de biopsia excisional, nunca incisional, por el alto riesgo de provocar diseminación.

La biopsia con aguja fina es útil en tumores grandes; cuando la lesión es pequeña debe efectuarse extirpación por biopsia excisional, nunca incisional

HISTOPATOLOGIA

De los tumores de mama, 75% son carcinomas ductales infiltrantes; 12% son infiltrantes medulares, coloidales, comedopapilares y papilares; los sarcomas abarcan 0.5 a 3 %, y el porcentaje restante corresponde a enfermedad de Paget, carcinoma inflamatorio, epidermoide y fibrosarcoma (de manera ocasional hay linfomas).

La histología y el grado nuclear se clasifican de acuerdo con el sistema de Scarff-Richardson-Bloom (SBR), el cual se basa en una clasificación numérica que representa la suma de uno a tres puntos asignada independientemente a grado de diferenciación de la arquitectura (I), extensión del pleomorfismo o anisonucleosis (II) y velocidad mitótica (III) (cuadro 317-3). Si se reúnen tres a cinco puntos, el tumor corresponde a grado I (bien diferenciado); seis a siete puntos, a grado II (moderadamente diferenciado), y ocho a nueve puntos, a grado III (mal diferenciado).

Estos tumores muestran diseminación linfática regional y hematológica abundante, aun cuando la lesión primaria sea pequeña. La diseminación linfática no precede de manera forzosa a la hemática.

El cáncer de mama se disemina con cierto orden, de uno o varios focos en la mama, a ganglios linfáticos regionales, y sólo entonces a órganos distantes. Esta diseminación ocurre después de un periodo de varios meses a varios años, en el cual el crecimiento tumoral se confina a la mama. Una vez en la axila, rompe la cápsula del ganglio e invade la grasa subyacente; de ahí se disemina a distancia. Los órganos más afectados son costillas, pulmón, vértebras, pelvis, cráneo (lesiones que de manera invariable son osteolíticas), hígado y cerebro; no es rara la invasión de glándula suprarrenal, bazo y ovario (cuadro 317-4).

La diseminación linfática no precede necesariamente a la hemática

Cuadro 317-3. Clasificación del grado nuclear de cáncer de mama

Formación de túbulos y papilas	
Presentes	1
Intermedia	2
Completamente ausentes	3
Núcleo	
Normal y regular	1
Intermedio	2
Irregular y distorsionado	3
Evaluación en un campo de alto poder (x400) en la periferia del tumor	
Una o ninguna mitosis	1
Dos mitosis	2
Tres o más mitosis	3

Fuente: Bloom HJC, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. Br J Cáncer 1997; 1 1:359.

CLASIFICACIÓN

La división por etapas se basa en la clasificación TNM (tumor-ganglios-metástasis) desarrollada en 1973 por acuerdo del American Joint Committee for Cancer Staging (AJCCS) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) (cuadro 317-5).

Los criterios T1, T2 y T3 se basan en el tamaño del tumor (< 2, 2 a 5 y 5 cm, respectivamente); se relacionan con ausencia de invasión y fijación a la fascia pectoral y al músculo, y con presencia o ausencia de nódulos linfáticos (N) y metástasis a distancia (M). La mayor parte de estas neoplasias se atienden en etapa III.

Deben buscarse siempre receptores estrogénicos en una muestra de tejido tumoral mamario, ya que los hallazgos de este estudio influyen en forma directa en el tratamiento y sus resultados.

Deben buscarse siempre receptores estrogénicos en el tejido tumoral, pues esto influye directamente en el tratamiento

TRATAMIENTO

Quirúrgico

En las etapas I y II se realiza cuadrantectomía con conservación de la mama

Se indica conservación de la mama con cuadrantectomía, disección axilar y radiación del tumor y drenaje linfático para las etapas I y II. La mastectomía radical modificada se emplea en malas candidatas para irradiación local. La mastectomía radical (tipo Halsted) se reserva para enfermedad local extensa.

Cuadro 317-4. Frecuencia de metástasis por cáncer de mama

	Porcentaje
Ganglios linfáticos	76
Hueso	71
Pulmón	69
Hígado	65
Pleura	51
Glándula suprarrenal	49
Piel	30
Ovario, cerebro, tiroides, pericardio, riñón, bazo y páncreas	<20

Fuente: Harria JR, Morrow M, Bonadona C. Cáncer of breast. Cáncer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott, 1993:1264.

Cuadro 317-5. Clasificación clínica por etapas del cáncer de mama

Etapa	Criterios	Supervivencia a 5 años (%)
I	T1a N0 o N1a	85
II	T1b N0 o N1a M0 T0 N1b T2a N0 o N1a o N1b	66
III	T2b N0 o N1a o N1b M0	41
IV	Cualquier T3 N1 o N2 M0 T4 cualquier N cualquier M Cualquier T N3 cualquier M Cualquier T cualquier N M1	10

Fuentes: Manual for Staging of Cancer, 1977.

American Joint Committee for Cancer Staging and End Results. Reporting Chicago AJCCS, 1977.

TNM classification of malignant tumors. International Union Against Cancer (UICC). Commission on Clinical Oncology. Geneva: UICC, 1973.

Se contraindica la intervención quirúrgica por alto índice de recurrencia en presencia de edema extenso y nódulos satélites en piel de la mama, ganglios intercostales o paraestemales positivos, edema del brazo y metástasis supraclaviculares y a distancia; asimismo, en cáncer inflamatorio, ulceración de la piel, ganglios axilares positivos mayores de 2.5 cm de diámetro, fijación de ganglios axilares a piel o estructuras profundas de la axila.

Radioterapia

Como terapéutica primaria se obtienen mejores resultados cuando el tumor es pequeño y se extirpa por completo. Se requiere administrar una dosis alta a toda la mama (teleterapia), con dosis adicional al lecho tumoral por implante radiactivo (braquiterapia).

Se indica como terapéutica coadyuvante (se recomiendan 4 500 a 5 000 rads) en presencia de ganglios axilares positivos o para tumor localizado en forma central en la mama (etapa III). Es eficaz para prevenir recurrencias en el sitio irradiado y puede esterilizar 90 a 100% de los depósitos tumorales microscópicos en ganglios regionales no extirpados.

En situaciones límite de indicación quirúrgica se debe emplear radioterapia energética de la pared y tratar el tumor residual con implantes radiactivos.

Se recomienda como terapéutica paliativa en etapa IV.

Quimioterapia

Se usa después de la intervención quirúrgica en pacientes con ganglios axilares positivos. Los agentes que más se utilizan son ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo y 4-epirrubicina, en periodos de 18 meses a dos años (con excepción de la paciente premenopáusica con más de cuatro ganglios axilares positivos).

Se recomienda como terapia adyuvante en etapa III.

Hormonoterapia

Su eficacia se basa en la presencia de receptores estrogénicos en tejido tumoral (hormonodependencia). Se logra respuesta de hasta 70% en receptores estrogénicos positivos, con respuesta menor de 5% en ausencia de dichos receptores.

Los métodos que se utilizan pueden ser ablativos: ooforectomía, adrenalectomía o hipofisectomía, con poco uso en la actualidad; o farmacológicos con tamoxifén, andró-

Si existen receptores estrogénicos en el tejido tumoral, la hormonoterapia consigue hasta 70% de éxito

genos, progestinas, corticosteroides y antagonistas de hormona liberadora de la hormona luteinizante.

El tamoxifén (un antiestrógeno) es el pilar del tratamiento hormonal; se emplea como terapia adyuvante a la mastectomía. Su beneficio radica en prolongar el periodo libre de recaída (reducción de recidivas en 20%) y la supervivencia general (reducción de la mortalidad en 8%); esta característica es más notoria en mujeres mayores de 50 años; se ha observado en pacientes con receptor estrogénico positivo y negativo, y es más evidente en quienes tienen las concentraciones más altas del mismo. Se recomiendan 20 mg al día cuando menos durante cinco años (cuadro 317-6).

Trasplante de médula ósea

El trasplante autólogo de células madre de sangre periférica se utiliza con resultados alentadores como terapéutica de consolidación después de quimioterapia intensiva; hasta el momento su uso se restringe a centros de alta especialización.

PRONOSTICO

La supervivencia tiene relación inversa con el estadio del cáncer de mama en el momento del diagnóstico

La supervivencia tiene relación inversa con el estadio del cáncer de mama en el momento de la detección. En general, cuando se diagnostica en etapa localizada, la supervivencia a cinco años es de 97%; cuando hay metástasis disminuye a 20 por ciento.

Edad

Como grupo, las pacientes más jóvenes presentan enfermedad más avanzada y agresiva en el momento del diagnóstico que las ancianas.

Tamaño del tumor

La recurrencia es directamente proporcional al tamaño del tumor. La recurrencia con tumores menores de 2 cm con axila negativa a cinco años es de 11 %; de 22 % con tumor de 2 a 5 cm, y de 24% cuando es mayor de 5 centímetros.

Grado nuclear

Ochenta por ciento de las mujeres con enfermedad en grados I y II tienen periodo libre de enfermedad a cinco años con 93% de supervivencia. Las pacientes con grado III están libres de trastorno en 64% y tienen supervivencia a cinco años de 79 por ciento.

Cuadro 317-6. Tasa de respuesta al tratamiento endocrino en cáncer de mama

	Global (%)	Receptor B (+)	Receptor E (-)
Hormonal		60	8
Estrógenos	26		
Progestinas	25		
Andrógenos	21		
Corticosteroides	23		
Ablación		55	8
Ooforectomía	33		
Adrenalectomía	32		
Hipofisectomía	32		

Fuente: Henderson IC, Canellos CP. Cáncer of the breast. N Engl J Med 1980;302(2):78.

Velocidad de proliferación y ploidia

Hay recurrencia de 32% en células diploides y de 68% en células aneuploides. La sobreexpresión del oncogén 2 HER-NEU disminuye la supervivencia e incrementa cinco veces la tasa de mortalidad.

Concentraciones altas de catepsina-D

Acortan el periodo libre de enfermedad, ya que facilitan la migración e invasión de células cancerosas.

Ganglios linfáticos axilares positivos

La supervivencia a cinco años es de 82.3% con axilares negativos; de 50% con uno a tres ganglios positivos, y de 21.1 % con cuatro o más ganglios positivos.

Positividad a receptor estrogénico

Varía de 50 a 70%, según la edad de la paciente (menor de 5% en premenopáusicas). La tasa de respuesta a tratamiento hormonal es de 70% en receptores estrogénicos positivos.

Otros

La participación cutánea local, la fijación a la pared torácica, los nódulos supraclaviculares y las metástasis a distancia influyen directamente en la recurrencia y el pronóstico.

Se consideran como factores pronósticos menores la localización en región mamaria interna, edad y estado menstrual al momento del diagnóstico, historia previa de cáncer de mama, embarazo al momento del diagnóstico, cáncer de mama en varón, infiltración linfocítica del tumor y bilateralidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Harris JR, Morrow M, Bonadona G. Cancer of the breast. *En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (ed). Cancer Principles and Practice of Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993; 126*.*
- Health and Public Policy Committee. American College of Physicians. The use of diagnostic test for screening and evaluating breast lesions. *Ann Intern Med* 1985; 103:143.
- Henderson IC, Canellos GP. Cancer of the breast (first part). *N Engl J Med* 1980;302(1):17.
- Henderson IC, Canellos GP. Cancer of the breast (second part). *N Engl J Med* 1980;302(2):78.
- Kelsey J, Gorman M. Epidemiology of breast cancer. *Epidemiol Rev* 1990;12:228.
- Key TJA, Pike MC. The role of estrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24(1):29.
- Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Dietary fat and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987;316:22.

318 ■ Cancer de ovario

Francisco Zapote Martínez

INTRODUCCIÓN

La frecuencia del cáncer de ovario es relativamente baja: ocupa el séptimo lugar entre los cánceres que afectan a la mujer. En Estados Unidos se informa como la cuarta causa

El cáncer de ovario ocupa el séptimo lugar en la población general y el cuarto lugar en la población femenina

de muerte por cáncer en mujeres, después de las neoplasias de mama, cuello uterino y endometrio. La tasa de supervivencia es buena en las primeras etapas, pero disminuye en etapas avanzadas, en que el tratamiento multidisciplinario ha incrementado la supervivencia.

La incidencia de cáncer de ovario en Estados Unidos se calcula en alrededor de 21 000 pacientes con diagnóstico nuevo por año. La frecuencia de este trastorno aumenta con la edad; en promedio, de cada 100 000 mujeres que lo padecen, 20% tienen 30 a 50 años de edad; 40% entre 50 y 75 años, y 54% de 75 a 79 años. Se ha estimado que 13 000 mujeres mueren cada año por esta enfermedad, y que una de cada 70 mujeres la desarrollará.

El Registro Histopatológico de Neoplasias en México (RHNM), de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, informó en 1995 un total de 73 299 casos nuevos de neoplasias malignas, entre las que el cáncer de ovario ocupó el séptimo lugar en la población general y el tercero en la población femenina; el mayor número de casos se observó entre los 40 y los 64 años de edad, y los porcentajes más elevados se registraron en el Distrito Federal, Nuevo León y Puebla.

En cuanto a la histogénesis, los tumores epiteliales originan más de 90% de las neoplasias ováricas malignas; los tumores germinales 5%, y los tumores del estroma 4%. Las neoplasias epiteliales son más frecuentes en el quinto decenio de vida, en tanto que las neoplasias germinales son más frecuentes en la infancia y la adolescencia; los tumores del estroma son más comunes en la edad reproductiva.

El diagnóstico se establece cuando la enfermedad está diseminada; si se efectúa en estadios tempranos, la supervivencia es excelente, pero disminuye cuando hay enfermedad avanzada. El cáncer ovárico es una forma potencialmente curable de cáncer, por lo que es necesario el enfoque multidisciplinario para un diagnóstico oportuno y la planeación del tratamiento adecuado, ya sea quirúrgico, radioterapéutico, quimioterapéutico o combinado.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se estima que una de cada 70 mujeres desarrollará cáncer de ovario, en contraste con el cáncer de mama, que afecta a una de cada 10 a 11 mujeres. En México, según el RHNM, el cáncer de ovario se ubicó en 1994 en quinto lugar como causa de mortalidad por tumores malignos, con tasa de 1/100 000 habitantes en la población general y 2/100 000 mujeres; no obstante, en 1995 el RHNM lo situó como noveno lugar en la población general y el tercero en la población femenina. En la distribución geográfica, los porcentajes más altos correspondieron al DF, con 41.2%, y a Nuevo León, con 15.9 por ciento.

La tasa de cáncer de ovario se ha incrementado en Estados Unidos y países industrializados, con excepción de Japón. Esta neoplasia es rara antes de la menarquía, pero la tasa se incrementa después de ésta y es más común en mujeres posmenopáusicas. En México, el RHNM informó que en 1995 15% de los casos ocurrieron entre los 20 y los 24 años de edad; el mayor número de casos se presentaron entre los 40 y los 64 años de edad.

La estirpe histológica más frecuente es la epitelial. Los tumores germinales son exclusivos de la infancia y la adolescencia, y los del estroma gonadal son raros.

En el momento del diagnóstico, el cáncer de ovario se encuentra diseminado en 75% de las pacientes y la supervivencia a cinco años es menor de 35%. Recientemente se ha informado supervivencia a cinco años mayor de 90% en pacientes con cáncer de ovario en estadio I. El diagnóstico oportuno mediante estudios de escrutinio y el tratamiento multimodal han disminuido la tasa de mortalidad en los últimos 30 años.

En cerca de 7% de las mujeres con cáncer de ovario se ha encontrado antecedente familiar, lo cual constituye un fuerte factor de riesgo de esta enfermedad. Hay dos patrones familiares de cáncer de ovario: *a*) síndrome de cáncer de ovario hereditario; cáncer de ovario, mama, colorrectal y endometrial (Lynch II), y *b*) historia familiar de cáncer de ovario sin patrón hereditario específico.

Las mujeres que han padecido cáncer de mama tienen riesgo dos veces mayor de padecer cáncer de ovario. Por otro lado, el riesgo de desarrollar la enfermedad al

La histogénesis del cáncer de ovario consiste en tumores epiteliales; tumores germinales y tumores del estroma

En pacientes con cáncer de ovario en estadio I se ha informado supervivencia a cinco años mayor de 90%

Las mujeres que han padecido cáncer de mama tienen riesgo dos veces mayor de padecer cáncer de ovario

parecer disminuye con el número de gestaciones; así, en las mujeres nulíparas hay mayor riesgo en comparación con las que tienen más de tres embarazos. No hay relación clara entre cáncer de ovario y administración de estrógenos sintéticos, pero se ha informado que el uso de anticonceptivos orales por más de cinco años reduce el riesgo de esta neoplasia (cuadro 318-1).

Estudios epidemiológicos de poblaciones migrantes sugieren que algunos factores ambientales pueden influir en el desarrollo de cáncer de ovario; también se ha informado de otros factores, como exposición a asbesto, talco y dieta rica en lactosa. Las mujeres con historia de síndrome hereditario de cáncer de ovario representan un pequeño grupo de alto riesgo, con probabilidad mayor de 50% de desarrollar esta neoplasia en el curso de su vida.

El riesgo de desarrollar la enfermedad al parecer disminuye con el número de gestaciones

El uso de anticonceptivos orales por más de cinco años reduce el riesgo de esta neoplasia

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los tumores ováricos se pueden originar en cualquiera de las células que componen el ovario: epiteliales, germinativas y del estroma. Pueden ser benignos, limitrofes (sin tener todas las características de malignidad) y malignos (cuadro 318-2). La clasificación de la Organización Mundial de la Salud define varios tipos de tumores de ovario sobre una base de criterios histológicos. Los tumores que se derivan del epitelio celómico (por lo común llamados epiteliales) abarcan 80 a 90% de los casos; el restante 10 a 20% está compuesto por una amplia variedad de tipos celulares de tipo germinal o del estroma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cáncer de ovario no tiene signos ni síntomas específicos al inicio de la enfermedad; puede ser asintomático o incluir náuseas, dispepsia y molestias abdominales bajas. En ocasiones, la primera manifestación es una masa abdominal pélvica, palpable por la paciente o que se detecta en estudio ginecológico; la ascitis también puede ser un signo de presentación. Cuando se establece el diagnóstico, 60% de los casos se encuentran en estadio avanzado. La neoplasia se disemina por varios mecanismos: extensión directa, siembra peritoneal y vía linfática o hematógena.

La obstrucción de vasos linfáticos diafragmáticos contribuye a la formación de ascitis en estadios avanzados de la enfermedad.

La extensión linfática drena primero a ganglios paraaórticos cercanos a los hili renales, luego a los grupos ilíacos externos e hipogástricos y continúa a los inguinales. La diseminación hematógena ocurre a hígado, hueso, pulmón y sistema nervioso (poco frecuente).

Los síntomas gastrointestinales ocurren en 19% de los casos y los de vías urinarias en 1.5%; los más frecuentes son dolor, distensión abdominal, hemorragia vaginal, aumento del perímetro abdominal y ascitis en estadios avanzados de la enfermedad.

El cáncer de ovario no tiene signos ni síntomas específicos al inicio de la enfermedad; en ocasiones, la primera manifestación es una masa abdominal pélvica, palpable por la paciente o que se detecta en estudio ginecológico; la ascitis también puede ser un signo de presentación. Cuando se establece el diagnóstico, 60% de los casos se encuentran en estadio avanzado

Cuadro 318-1. Factores de riesgo de cáncer de ovario

<i>Factor de riesgo</i>	<i>Riesgo relativo</i>	<i>Riesgo de cáncer de ovario durante el curso de la vida (%)*</i>
Sin factores de riesgo	1.0	1.2
Síndrome de cáncer ovárico	Desconocido	Mayor de 50
Un pariente de 1o. o 2o. grado con cáncer ovárico	3.0	3.7
Dos o tres pacientes con cáncer ovárico	4.6	5.5
Uso de anticonceptivos	0.65	0.8
Embarazos	0.5	0.6

Fuente: Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. Ann Inter Med 1994;121:124.

* Riesgo de cáncer en mujeres de 50 años de edad.

Cuadro 318-2. Clasificación histológica de los tumores de ovario, según la Organización Mundial de la Salud

<i>Tipo celular</i>	<i>Tipo celular</i>
1. Tumores de células epiteliales/83% a. Seroso b. Mucinoso c. Endometriode d. De células claras (mesonefroide) e. De Brenner f. Epitelial mixto g. Indiferenciado h. No clasificable i. Carcinosarcoma j. Benigno k. Límitrofe 2. Tumores del estroma gonadal/< 10% a. Tumores de la granulosa b. Tecoma-fibroma c. Androblastoma; tumor de Sertoli-Leydig d. Ginandroblastoma e. De células atípicas f. No clasificable 3. Tumores de células germinales/< 5% a. Disgerminoma b. Tumor del seno endodérmico c. Carcinoma embrionario d. Coriocarcinoma	e. Teratoma Inmaduro Maduro quístico (dermoide) Maduro sólido Monodérmico S. Teratocarcinoma g. Tumor mixto 4. Gonadoblastomas/2% 5. Tumores de células mesenquimatosas/1 % 6. Tumores ováricos no específicos/1 % a. De probable origen wolffiano b. Mixto c. Sarcoma d. Linfoma 7. Tumores de tejidos blandos no específicos del ovario/1% 8. Tumores ováricos secundarios/1 % a. Tumor metastásico b. Tumor de Krukenberg

Fuente: Serov SF, Scully RE, Solvin LH. International histological classification of tumor. No. 9. Histological typing of ovarian cancer. Geneva: World Health Organization, 1973.

La mayor parte de los cánceres de estirpe germinal son bien delimitados; los de extirpe epitelial con frecuencia infiltran órganos vecinos y originan diversas manifestaciones clínicas.

DIAGNOSTICO

Si hay sospecha clínica de tumor ovárico es necesario realizar: a) examen físico completo, con exploración ginecológica, y b) radiografía de tórax, ecografía abdominopélvica, y tomografía axial computada abdominopélvica.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

El ultrasonido transabdominal tiene sensibilidad de 80 a 100%, y especificidad de 75 a 95%

La ecografía es un método de escrutinio no invasor en la detección del cáncer de ovario. El ultrasonido transabdominal tiene sensibilidad de 80 a 100% y especificidad de 75 a 95%. En la actualidad se utiliza con el mismo fin la sonografía transvaginal, y se informa sensibilidad semejante con especificidad de 76 a 97 por ciento.

La tomografía de abdomen y pelvis puede detectar metástasis hepáticas o adenopatías retroperitoneales, aunque se considera que sólo es útil con masas mayores de un centímetro.

Se han ampliado las indicaciones y mejorado la precisión de la biometría hemática, la química sanguínea y en especial de marcadores tumorales; estos últimos se consideran útiles sobre todo en la vigilancia y detección de recurrencias, en particular en tumores germinales.

El marcador tumoral más importante en la actualidad para diagnóstico y seguimiento de tumores epiteliales de ovario es el CA 125

El marcador tumoral más importante en la actualidad para diagnóstico y seguimiento de tumores epiteliales de ovario es el CA 125, una glucoproteína de alto peso molecular que por lo general se encuentra en el epitelio celómico durante el desarrollo

embrionario. En más de 85% de los casos de carcinoma ovárico no mucinoso puede detectarse CA 125 en suero, ascitis y tejidos tumorales. Las cifras se correlacionan con la evolución de la enfermedad; si son altas (mayores de 35 U/ml), previa laparotomía de segunda vista, 100% de las pacientes presentan enfermedad residual, en tanto que los valores negativos poseen valor predictivo de 60 por ciento.

El CA 125 no es específico, ya que puede aumentar en cánceres endometriales y pancreáticos, leiomioma uterino, enfermedad inflamatoria pélvica, quistes ováricos benignos, cirrosis y pericarditis, así como en la gestación. Tiene sensibilidad de 61 a 97% para detectar cáncer de ovario, y en el estadio II se informa sensibilidad de 67 a 100%. Se considera que también es útil para evaluar la recurrencia de esta neoplasia.

En ocasiones se pueden efectuar estudios endoscópicos, como gastroscopia, colonoscopia o urografía excretora, paracentesis y toracocentesis, según el cuadro y el estadio clínico.

En más de 85% de los casos de carcinoma ovárico no mucinoso puede detectarse CA 125 en suero, ascitis y tejidos tumorales

CLASIFICACIÓN

La clasificación de los tumores de ovario se realiza de acuerdo con el sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), que se basa en los hallazgos de la exploración quirúrgica previa a cualquier resección. De ahí que la intervención quirúrgica inicial determine el plan de tratamiento (cuadro 318-3).

Mediante clasificación diagnóstica sistemática se encontró que más de 30% de los casos que inicialmente se estadificaron como I y II correspondían al estadio III. Esta forma de clasificación establece la importancia de la carga tumoral para el pronóstico, ya que una enfermedad circunscrita, aunque sea voluminosa, tiene mejor pronóstico que la enfermedad diseminada.

En la actualidad se estima que la supervivencia a cinco años en pacientes en estadio I es en promedio de 80 a 90%; en estadio II, de 40 a 60%; en estadio III, menos de 10 a 15%, y en estadio IV menos de 5%. Las mujeres con tumor residual menor de 2 cm de diámetro tienen mayores posibilidades de alcanzar remisión completa con quimioterapia. En estadios avanzados deben considerarse otros factores pronósticos, entre los que se encuentra la evolución del marcador tumoral CA 125 y la respuesta patológica que se comprueba en la segunda laparotomía.

En la actualidad se estima que la supervivencia a cinco años en pacientes en estadio I es en promedio de 80 a 90%; en estadio II, de 40 a 60%; en estadio III, menos de 10 a 15%, y en estadio IV menos de 5%

Cuadro 318-3. Clasificación por estadio del cáncer de ovario

<i>Estadio y extensión de la enfermedad</i>	<i>Frecuencia (%)</i>	<i>Supervivencia a 5 años (%)</i>
I. Confinado a ovario	25	80
a. Un solo ovario, cápsula intacta sin ascitis		
b. Ambos ovarios, cápsula intacta, sin ascitis		
c. Células malignas en lavado peritoneal, o ambos		
II. Afección de ovarios y extensión a la pelvis	8	45
a. Extensión a útero, trompas de Falopio o ambos		
b. Extensión hacia otros tejidos pélvicos		
c. I o IIb, cápsula rota, ascitis, células malignas en lavado peritoneal, o ambos		
III. Útero o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis, ganglios retroperitoneales o inguinales positivos, metástasis hepáticas	52	21
a. Tumor limitado a la pelvis con demostración microscópica de metástasis peritoneales		
b. Metástasis peritoneales fuera de la pelvis, menores de 2 cm		
c. Metástasis peritoneales fuera de la pelvis, mayores de 2 cm, ganglios inguinales o retroperitoneales, o las tres		
IV. Afección de ovarios con metástasis a distancia	15	17

Fuente: International Federation of Gynecology and Obstetrics. Changes in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix. Am J Gynecol 1987;156:236.

El tratamiento del cáncer de ovario de bajo riesgo (estadio I) consiste en intervención quirúrgica; el de riesgo intermedio (Ia, Ib2-3, Ic y II) en intervención quirúrgica y quimioterapia; el de riesgo avanzado (III y IV), en quimioterapia

La intervención quirúrgica inicial es importante para la indicación del tratamiento complementario. En estadio I se recomienda salpingooforectomía bilateral con histerectomía abdominal. Después de la intervención quirúrgica se sugiere dividir a las pacientes en varios grupos en función del tratamiento. En estadio I de bajo riesgo se considera suficiente la intervención quirúrgica; el tratamiento complementario es innecesario. En estadios de riesgo intermedio (Ia grado 3, Ib grados 2-3, Ic y II) se requiere tratamiento quimioterapéutico complementario con alguno de los siguientes fármacos: melfalán o ciclofosfamida más platino; no se recomienda la radioterapia. En estadios avanzados (III y IV), el desarrollo de nuevos fármacos permite varios esquemas (solos o combinados) para la quimioterapia: cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, adriamicina, hexametilmelamina, metotrexato, 5-fluorouracilo, VP 16, taxol, interferón, vincristina, actinomicina D, bleomicina.

En el estadio III, después de 12 meses de quimioterapia se recomienda valoración con laparatomía de segunda vista: si no hay tumor, se deja a la paciente en vigilancia; si lo hay, se recomienda continuar la quimioterapia. En estadio IV o enfermedad avanzada se recomienda valorar intervención quirúrgica citorreductiva seguida de quimioterapia.

Deben considerarse y evaluarse los efectos tóxicos de la quimioterapia, y de acuerdo con el estadio de la enfermedad y las condiciones de la paciente seleccionar el mejor esquema quimioterapéutico.

TRATAMIENTO

PROFILAXIS

Es difícil establecer medidas preventivas para cáncer de ovario ante una causa que no se conoce de manera adecuada. Pueden resultar útiles la educación para la autoexploración y la difusión de ésta para detección temprana de masas abdominales.

En poblaciones de alto riesgo con antecedentes personales o familiares de cáncer de ovario es posible realizar detección oportuna mediante determinación de CA 125, sola o asociada a ecografía pélvica y examen ginecológico. En la actualidad, este procedimiento es motivo de amplios estudios.

TUMORES DEL ESTROMA

Los tumores del estroma comprenden 10% de los tumores de ovario y constituyen la mayor parte de los tumores productores de hormonas; tienen mejor pronóstico y son relativamente bien diferenciados

Comprenden 10% de los tumores de ovario y constituyen la mayor parte de los tumores productores de hormonas; tienen mejor pronóstico y son relativamente bien diferenciados. Los tumores feminizantes (variedad de células de la teca granulosa) se descubren en niñas prepúberes. En edad reproductiva son de curso insidioso y pueden manifestarse como síndrome endocrino; el tratamiento es quirúrgico.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Comprenden menos de 5% de los cánceres de ovario. Se presentan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, son unilaterales y producen metástasis a ganglios linfáticos regionales. Pueden tener diseminación directa a órganos pélvicos o diseminación hematológica a los pulmones. Los que producen fetoproteína alfa contienen epitelio del saco vitelino, en tanto que los productores de HCG-P contienen sincitiotrofoblasto. Con estos marcadores tumorales puede vigilarse la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, que puede ser quirúrgico, con quimioterapia, o con ambos.

SITUACIONES ESPECIALES

El cáncer de ovario tiene diseminación peritoneal, lo que en el curso de la enfermedad puede originar oclusiones intestinales; éstas se tratan con intervención quirúrgica paliativa para mejorar la calidad de vida de las pacientes y prolongar su supervivencia.

El tumor de Krukenberg representa los tumores ováricos secundarios o metastásicos; su frecuencia es de 30 a 40% y suele ser bilateral. Desde el punto de vista macroscópico, la presentación clásica es infiltración difusa de células en anillo de sello, que contienen gran cantidad de mucina y notoria proliferación de estroma. El tratamiento se dirige al tumor primario que lo origina, el cual se localiza en estómago, y con menor frecuencia en mama, colon, apéndice, vías biliares y vejiga.

En 1954, Meigs describió el síndrome que lleva su nombre, el cual puede vincularse con fibroma de ovario; se caracteriza por derrame pleural y ascitis. Se desconoce el mecanismo del derrame pleural.

El tumor de Krukenberg representa los tumores ováricos secundarios o metastásicos; su frecuencia es de 30 a 40% y suele ser bilateral. El tratamiento se dirige al tumor primario que lo origina, el cual se localiza en estómago, y con menor frecuencia en mama, colon, apéndice, vías biliares y vejiga.

El síndrome de Meigs, que puede vincularse con fibroma de ovario, se caracteriza por derrame pleural y ascitis. Se desconoce el mecanismo del derrame pleural.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Amos CI, Struwing JP. Genetic epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;71:1896-9.
- Basen-Engquist K. Ovarian cancer screening and psychosocial issues: relevance to clinical practice. *Gynecol Oncol* 1997;65:195-6.
- Body J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications. *Gynecol Oncol* 1997;64:196-206.
- Campbell S. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *Br Med J* 1989;299:1363-7.
- Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994;121:124-32.
- Kaunitz AM. Oral contraceptives and gynecologic cancer: an update for the 1990's. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(supl): 1171-6.
- Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Cancer de Ovario, 1a. ed. México: Dirección General de Epidemiología, SSA, 1996;51-4.
- Serov SF, Scully RE, Solvin LH. International histological classification of tumor. No. 9. Histological typing of ovarian cancer. Geneva: World Health Organization, 1973.
- Whitmore SE, Anhalt GJ, Provost TT, et al. Serum CA-125 screening for ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Gynecol Oncol* 1997;65:241-2.

319 ■ Cancer cervicouterino

Alfonso Fajardo Rodríguez
David Santiago Antonio

IMPORTANCIA

El carcinoma invasor del cuello es la neoplasia más frecuente en México. Se le ha considerado durante mucho tiempo como un problema de salud pública y prioridad de atención en las políticas de bienestar social. En países occidentales desarrollados, la mortalidad por este trastorno se redujo a 33% de la que prevalecía hace 35 o 40 años, gracias a los éxitos del diagnóstico precoz y preclínico, así como a mejores programas de educación sanitaria. Esta disminución sigue un curso paralelo a la consolidación del examen colposcópico, lo que se demuestra, en parte, por el aumento de carcinoma *in situ* y la disminución de carcinoma invasor.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En algunos países, como China y Colombia, el carcinoma del cuello uterino comprende más de la mitad de los carcinomas en mujeres, y aún es importante causa de muerte. Se considera que en México hay una situación análoga, pero no se puede demostrar por deficiencias en el sistema de registro del cáncer.

El término carcinoma del cuello uterino comprende una amplia gama de lesiones, que van desde el carcinoma *in situ* y el microcarcinoma preclínico al carcinoma exofítico. El carcinoma *in situ* es una entidad morfológica y clínica bien caracterizada, y debe considerarse como una forma independiente del carcinoma invasor

El término carcinoma del cuello uterino comprende en realidad una amplia gama de lesiones, que van desde el carcinoma *in situ* y el microcarcinoma preclínico al carcinoma exofítico. El carcinoma *in situ* es una entidad morfológica y clínica bien caracterizada que debe considerarse como una forma independiente del carcinoma invasor; tiene su máxima incidencia en el tercer decenio de vida y una meseta hasta el cuarto decenio; disminuye de manera progresiva después de los 40 años y no se observa después de los 60 años. El carcinoma invasor tiene su máxima incidencia entre los 40 y los 50 años y disminuye después de los 65 años. Hay desplazamiento progresivo en la edad de presentación del carcinoma *in situ* (34 años), el microcarcinoma (43 años) y el carcinoma invasor (52 años); las implicaciones clínicas son evidentes. El carcinoma del muñón cervical, consecuencia de una histerectomía subtotal previa en que hubo enfermedad residual, es hoy un proceso patológico raro; tiene las mismas características clínicas, pronósticas y terapéuticas que el carcinoma común del cuello uterino.

ETIOLOGÍA

Las infecciones por virus del herpes tipo 2, el virus del papiloma humano (sobre todo los subtipos 16, 18 y 35) y la acción del esmegma parecen desempeñar una función muy importante

Hasta hace poco se desconocían las causas del carcinoma del cuello uterino; hoy se le considera resultado de la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales. Cada día hay más datos epidemiológicos que lo señalan como una enfermedad inducida por carcinógenos virales, químicos o por ambos. Las infecciones por virus del herpes tipo 2, el virus del papiloma humano (sobre todo los subtipos 16, 18 y 35) y la acción del esmegma parecen desempeñar una función muy importante. Las características de la actividad sexual suelen relacionarse con la neoplasia, ya que es cuatro veces más frecuente en prostitutas, en mujeres que han iniciado la actividad sexual en forma temprana (antes de los 16 años) y cuando hay promiscuidad en la pareja sexual. El carcinoma del cuello uterino no se presenta en mujeres sin actividad sexual, y su incidencia es muy baja cuando de manera habitual se usa condón u otro método anticonceptivo de barrera; también es muy baja en pacientes con parejas circuncisadas (cuadro 319-1).

HISTOPATOLOGÍA

La variedad histológica más frecuente es el carcinoma espinocelular, que comprende cerca de 90% de los casos; 6% son adenocarcinomas y cerca de 4% carcinomas adenoescamosos. De manera ocasional se han descrito otras variedades, como carcinoide, melanoma o sarcoma.

Cuadro 319-1. Grupos de riesgo de carcinoma invasor del cuello uterino

Significativos

- Edad de 30 a 50 años
- Multiparidad
- Vida sexual precoz (antes de los 16 años)
- Pareja no circuncisa
- Promiscuidad sexual (factor masculino)
- Lesiones preneoplásicas (neoplasia intracervical)

Significativos por demostrar

- Infección por virus del herpes 2
- Infección por el virus del papiloma humano (subtipos, 16, 18 y 35)
- Dieta escasa en cítricos y vitaminas A, D y E
- Tabaquismo
- Medio socioeconómico bajo

No significativos

- Sífilis
- Anticonceptivos hormonales o intrauterinos
- Tricomonirosis

Carcinoma invasor

Respecto de la morfogénesis, se distingue una forma bifásica y una monofásica. La más común es la bifásica (85%), que consiste en una fase *in situ* de uno a 10 años de duración y una fase invasora. Las neoplasias que anteceden a esta forma son la displasia, el carcinoma *in situ* y el microinvasor. En la forma monofásica no hay fase *in situ*. El conocimiento de esta fase de latencia prolongada (el paso de displasia a carcinoma *in situ*) es muy importante, ya que permite establecer programas de diagnóstico oportuno.

Carcinoma *in situ*

Es la presencia de un epitelio maligno de tipo pavimentoso que sustituye al epitelio normal de revestimiento del cuello uterino y de las glándulas cervicales sin invasión del estroma. En 80% de los casos, el carcinoma *in situ* se relaciona con áreas de displasia, y puede tener origen multicéntrico. Una displasia (leve, moderada o grave) que se origina en epitelio normal y en epitelio metaplásico, por lo general en zonas de transición, precede a la fase *in situ* del carcinoma de cuello uterino. En la mayor parte de los casos, la displasia evoluciona a carcinoma *in situ*; sin embargo, se admite un paso directo de la displasia a la forma invasora.

Una displasia (leve, moderada o grave) que se origina en epitelio normal y en epitelio metaplásico, por lo general en zonas de transición, precede a la fase *in situ* del carcinoma del cuello uterino

Carcinoma microinvasor

Comprende al carcinoma *in situ* con invasión dudosa del estroma y al carcinoma con invasión limitada, por lo general plurifocal, pero que no es mayor de 3 milímetros.

Neoplasia intracervical

En 1968, Richart introdujo el concepto neoplasia intracervical (NIC) para designar a la displasia grave y al carcinoma *in situ*, que consideró como la misma enfermedad. Si bien la displasia es una proliferación no neoplásica, se acepta que puede ser precursora del cáncer; desde el punto de vista histológico, es una lesión precancerosa y como tal debe considerarse en la vigilancia y el seguimiento. La clasificación de neoplasia intracervical incluye las siguientes divisiones: a) NIC I: displasia leve; b) NIC II: displasia moderada, y c) NIC III: displasia grave/carcinoma *in situ*.

La neoplasia intracervical se clasifica en: NIC I: displasia leve; NIC II: displasia moderada, y NIC III: displasia grave/carcinoma *in situ*

La división NIC I puede involucionar, en tanto que el progreso de NIC a carcinoma invasor es la regla.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos iniciales

El carcinoma *in situ* es asintomático y se diagnostica sólo mediante estudio citológico y colposcopia; el carcinoma invasor también es asintomático en su fase inicial. La sintomatología aparece cuando el carcinoma penetra en el estroma. El síntoma más común del carcinoma invasor es sangrado intermenstrual intermitente y con frecuencia poscoito. Otro síntoma frecuente es la leucorrea maloliente, sanguinolenta, no pruriginosa (salvo de manera tardía). El dolor pélvico unilateral que irradia a cadera y muslo, la emisión de orina o heces por la vagina, la anemia, el edema de los miembros inferiores y la hemorragia aguda vaginal son signos de enfermedad en fase local avanzada, con afectación de los plexos nerviosos pélvicos y aparición de fistulas.

El carcinoma *in situ* es asintomático, igual que el carcinoma invasor en su fase inicial. El síntoma más común de carcinoma invasor es sangrado intermenstrual, intermitente y con frecuencia posterior al coito

El examen pélvico es negativo en el carcinoma *in situ* y en la neoplasia intracervical; sólo el examen colposcópico puede brindar información sobre la presencia de neoplasia. El carcinoma invasor se muestra como lesión que altera la morfología del cuello uterino; hay varias formas macroscópicas: erosivo, ulcerado, exofítico y en "barril". La enfermedad puede extenderse tanto a los fondos de saco vaginales (que la infiltra-

El examen pélvico es negativo en el carcinoma *in situ* y en la neoplasia intracervical; sólo el examen colposcópico puede brindar información sobre la presencia de neoplasia

ción neoplásica puede invadir y abolir) como a los parametrios, lo que determina menor movilidad y fijación del cuello uterino. El examen pélvico para realizar la clasificación en estadios debe efectuarse por vía vaginal y rectal y bajo anestesia general.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Citología cervicovaginal

Desde principios del siglo xx se advirtió que los tumores cervicouterinos descamaban células neoplásicas típicas cuya presencia se relacionaba con los resultados clínicos del examen clínico y la biopsia. Sin embargo, fue hasta que George Papanicolaou y H. F. Tarut publicaron, en 1934, su clásica monografía sobre el diagnóstico de cáncer cervicouterino a través del estudio citológico del exudado cervicovaginal, cuando se logró una clasificación citológica sin necesidad de recurrir a estudios histopatológicos más profundos. La citología cervicovaginal es positiva en 91 % de los casos de carcinoma invasor; en 9% puede ser negativa por necrosis celular o coexistencia de procesos inflamatorios, y casi siempre es positiva en el carcinoma *in situ* (cuadro 319-2).

Colposcopia

Es una exploración indispensable para la valoración diagnóstica. Permite localizar la lesión, efectuar la toma de una muestra histológica bajo control visual y formular el diagnóstico diferencial.

Biopsia

El estudio histológico se efectúa mediante toma de biopsia dirigida, que puede hacerse mediante colposcopia o por obtención de un cono de tejido cervical (procedimiento que en el carcinoma microinvasor es tanto diagnóstico como curativo). En algunos casos, como mujeres menopáusicas de alto riesgo o con fuente de sospecha, puede requerirse legrado del conducto endocervical.

DIAGNOSTICO Y CLASIFICACIÓN

La evaluación clínica sistemática de pacientes con carcinoma cervical incluye examen mediante inspección y palpación (sí es necesario, bajo anestesia general), perfil bioquímico con evaluación hepática y renal, radiografía de tórax, cistoscopia, proctosigmoidoscopia y tomografía abdominopélvica. La resonancia magnética nuclear está en evaluación; puede ser útil para detectar enfermedad extracervical, pero hasta el momento no hay datos confiables que apoyen la exactitud de este procedimiento ni sus posibles contribuciones a la clasificación por etapas o a las decisiones terapéuticas.

El ultrasonido tiene valor limitado en la evaluación de la afección tumoral extrauterina, pero es útil para detectar perforación uterina, que puede ocurrir durante la

Cuadro 319-2. Nomenclatura de la citología vaginal

Clase I:	Normal
Clase II:	Atípica
Clase III:	Displasia
	Leve
	Moderada
	Grave
Clase IV:	Carcinoma <i>in situ</i>
Clase V:	Carcinoma invasor

colocación de dispositivos para radioterapia intracavitaria, y para la evaluación de uropatía obstructiva.

Clasificación clínica por etapas

La clasificación clínica del carcinoma cervical requiere de examen físico (inspección, palpación, biopsia), estudios de laboratorio y evaluación radiográfica (cuadro 319-3).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Ningún síntoma es patognomónico y muchas lesiones pueden confundirse con carcinoma cervicouterino. En la historia, el diagnóstico diferencial debe realizarse siempre con pérdida hemática disfuncional y cervicovaginitis bacteriana y protozoaria. En la exploración, la lesión debe diferenciarse de cervicitis, condilomatosis cervical, sífiloma y rara vez con tuberculosis cervical. El diagnóstico se establece por examen colposcópico. También debe hacerse diagnóstico diferencial con neoplasias derivadas de otras localizaciones, como carcinoma de endometrio, que afecta por extensión el conducto cervical y el cuello uterino. Otras lesiones que deben considerarse en el diagnóstico diferencial son melanoma maligno, sarcoma y tumor carcinoide.

EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES

El carcinoma cervicouterino se extiende por contigüidad a tejidos vecinos, por vía linfática a nódulos linfáticos retroperitoneales y rara vez (de manera tardía) por vía hematológica. La extensión por contigüidad afecta parametrios, parte alta de la vagina y fondos de saco, y en fase posterior a vejiga, recto y vagina. La metástasis a distancia es muy rara, y ocurre sobre todo a hígado, huesos largos y pulmón. En la enfermedad no tratada, la muerte ocurre a los dos años de la presentación de síntomas. La causa más frecuente de muerte es insuficiencia renal de origen obstructivo.

Las recurrencias se manifiestan a los 18 meses de tratamiento. Por lo tanto, los controles periódicos en esta fase deben realizarse cada tres meses con examen general, ginecológico y colposcópico. A los 18 meses conviene efectuar reclasificación.

El carcinoma cervicouterino se extiende por contigüidad a tejidos vecinos, por vía linfática a nódulos linfáticos retroperitoneales y rara vez (de manera tardía) por vía hematológica

En la enfermedad no tratada, la muerte ocurre a los dos años de la presentación de síntomas. La causa más frecuente de muerte es insuficiencia renal de origen obstructivo

TRATAMIENTO

Depende de la extensión de la enfermedad. En general, el carcinoma de cuello uterino puede tratarse con intervención quirúrgica, radioterapia o combinación de ambas. Re-

Cuadro 319-3. Clasificación del carcinoma de cuello uterino según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

Etapas 0
Carcinoma <i>in situ</i>
Etapas I
Carcinoma cervical confinado al útero
Etapas II
Carcinoma que invade el cuerpo del útero pero no la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina
Etapas III
Carcinoma cervical que se extiende más allá de la pared pélvica, involucra el tercio inferior de la vagina, causa hidronefrosis o insuficiencia renal, o combinación de dos o tres características
Etapas IV
Tumor que invade la vejiga o el recto, se extiende más allá de la pelvis verdadera, o una combinación de estas características

El cáncer cervical *in situ* (estadio 0) se puede tratar con resección de un cono de tejido o histerectomía abdominal. En estadios IB y IIA se obtiene respuesta adecuada y similar con histerectomía radical y linfadenectomía o con radioterapia

El tratamiento quirúrgico para estadios IIB, III y IVA tiene alto porcentaje de recaídas; por ello se prefiere radioterapia radical, ya sea externa o braquiterapia

En el estadio temprano, el trastorno es curable con intervención quirúrgica o radioterapia; pero en estadios avanzados la supervivencia a 5 años es de 35 a 65% para el estadio IIB, de 28 a 35% para el estadio IIB y de 10 a 15% para el estadio IVA

cientemente se iniciaron estudios sobre el papel de la quimioterapia en el tratamiento de estas pacientes.

El cáncer cervical *in situ* (estadio 0) se puede tratar con resección de un cono de tejido o histerectomía abdominal.

En estadios IB y IIA se obtiene respuesta adecuada y similar con histerectomía radical y linfadenectomía o con radioterapia. En algunas pacientes puede administrarse radioterapia posoperatoria, por lo general cuando afectan el pronóstico uno o más factores, como escasa limitación entre tumor y tejido normal, afección de parametrios, metástasis en ganglios linfáticos y afección linfática y vascular. La supervivencia en estas pacientes es baja, por lo que en la actualidad se estudia el uso de quimioterapia posoperatoria con cisplatino. Estas investigaciones se encuentran en las fases II y III; se observa mayor supervivencia y menor recurrencia del tumor, pero aún hay diferencias en cuanto a número de pacientes y características de las mismas, así como del tumor.

El tratamiento quirúrgico para estadios IIB, III y IVA tiene alto porcentaje de recaídas; por ello se prefiere radioterapia radical, ya sea externa o braquiterapia. Sin embargo, la supervivencia es variable, lo que condujo a realizar diversos estudios sobre el uso de quimioterapia, que pueden aplicarse en forma secuencial o concomitante; el objetivo es reducir el tamaño del tumor antes de la radioterapia.

En la terapéutica secuencial, el fármaco se aplica antes de la radioterapia. Los fármacos más utilizados son cisplatino, ifosfámid, bleomicina, epirrubicina, vincristina y mitomicina C. La supervivencia es baja, igual que la respuesta completa, lo que quizá se deba a dosis bajas del medicamento y a la corta duración del tratamiento, por lo que se requieren nuevos estudios en que se modifiquen estos aspectos.

En la terapéutica concomitante, la quimioterapia y la radioterapia se administran de manera simultánea. Los fármacos utilizados son hidroxiflúor, 5-fluorouracilo y cisplatino. Con este tratamiento se logra mayor supervivencia de las pacientes.

Algunos autores proponen en la actualidad intervención quirúrgica con administración previa de quimioterapia. El esquema empleado es vincristina, bleomicina, cisplatino, o bien cisplatino, bleomicina y metotrexato, el cual aumenta la supervivencia y disminuye las recurrencias. También se ha propuesto tratamiento con intervención quirúrgica y administración conjunta de quimioterapia y radioterapia, que mejora la supervivencia y presenta menor número de recidivas; sin embargo, se encuentra en la fase III de investigación.

El estadio avanzado o recurrente, en que han fracasado tanto la intervención quirúrgica como la radioterapia, se trata con quimioterapia de tipo paliativo. Los medicamentos utilizados son cisplatino o combinación de cisplatino, bleomicina, mitomicina C y vincristina.

En la actualidad hay nuevos medicamentos en estudios, como paclitaxel, docetaxel, topotecan, camptotecina, gemcitabina y vinorelbina. Estos fármacos y sus combinaciones se encuentran en las fases II y III de investigación. Hasta la fecha se han obtenido buenos resultados, pero es necesario continuar los estudios y observar sus efectos en la supervivencia y la recurrencia.

PRONOSTICO

El pronóstico de pacientes con cáncer cervicouterino no se ha modificado a pesar de los avances tecnológicos. El estadio clínico en el momento del diagnóstico es el mejor predictor: en el estadio temprano, el trastorno es curable con intervención quirúrgica o radioterapia; pero en estadios avanzados la supervivencia a cinco años es de 35 a 65% para el estadio IIB, de 28 a 35% para el estadio IIB, y de 10 a 15% para el estadio IVA. El pronóstico en pacientes con estadio IVB o cáncer cervical recurrente es malo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. N Engl J Med 1996;334:1030-38.
- Omura GA. Chemotherapy for cervix cancer. Semin Oncol 1994;21:54-62.
- Pgnata S, De Vivo R, Ricchi P, Perrone F, Botti G, Monfardini S. Chemotherapy in squamous cell carcinoma of the cervix uteri: present role and perspectives. Cancer Treat Rev 1998;24:27-34.
- Shingleton HM. Surgery for cervical cancer: a time for reassessment. Gynecol Oncology 1998;69:8-13.
- Silver DF, Hempling RE, Piver MD, Recio FO, Eltabbakh GH. Stage I adenocarcinoma of the cervix. Does lesion size affect treatment options and prognosis? Am J Clin Oncol 1998;21:431-35.

Sección XXII

Enfermedades neoplásicas no clasificadas

Director de área:

Manuel A. Soto Hernández



320. ATENCIÓN DEL ENFERMO CON CÁNCER TERMINAL <i>jorge A. Torres Pérez</i>	323. SARCOMAS DE PARTES BLANDAS <i>J. Manuel Barrueta Alegría</i>
321. SÍNDROMES PARANEOPLASICOS <i>Manuel A. Soto Hernández</i>	324. CÁNCER DE TESTÍCULO <i>J. Manuel Barrueta Alegría</i>
322. METÁSTASIS PULMONARES <i>jorge A. Torres Pérez</i>	325. CÁNCER METASTASICO DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO <i>Manuel A. Soto Hernández</i>

320 ■ Atención del enfermo con cáncer terminal

jorge A. Jorres Pérez

INTRODUCCIÓN

La atención del enfermo con cáncer en fase terminal es uno de los problemas más complejos de la práctica médica, ya que conjuga diversos aspectos de orden personal, familiar, ético, económico y sobre todo médico. Para manejar de manera adecuada a estos pacientes, el primer paso es establecer un diagnóstico correcto, y para ello es preciso definir qué se entiende por fase terminal.

En el paciente terminal, la inminencia de muerte es cierta y predecible a corto plazo, ya que no fue posible curar su enfermedad a pesar de haber recibido tratamiento adecuado, y la terapia paliativa ha sustituido a la curativa. El *Manual de Ética* del American College of Physicians considera a la enfermedad terminal como irreversible, sin importar que se trate o no al enfermo, quien tal vez muera en un periodo de tres a seis meses.

Los recursos que requieren estos pacientes suelen ser los del tratamiento paliativo, que incluyen alivio del dolor, apoyo social y psicológico, y eventualmente radiación, intervención quirúrgica o antibióticos (si éstos ayudan a mitigar el sufrimiento), además de otras medidas sintomáticas.

En el paciente terminal, la inminencia de muerte es cierta y predecible a corto plazo, ya que no fue posible curar su enfermedad a pesar de haber recibido tratamiento adecuado

FISIOPATOLOGIA DEL ORGANISMO CON CÁNCER TERMINAL

El metabolismo de las células normales se altera por las células neoplásicas y el consumo metabólico aumenta a consecuencia de la mutación genética que condiciona su multiplicación desordenada. Esto crea un desequilibrio nutricional en que las células neoplásicas consumen todas las fuentes energéticas; se produce un profundo estado de desnutrición en las células normales, lo que determina su muerte. Muchos tumores producen diversas sustancias activas que inducen cambios en otros órganos, tanto funcionales como estructurales, que se conocen como fenómenos paraneoplásicos.

Si a lo anterior se agregan los efectos secundarios de la terapéutica antineoplásica, se tiene un organismo alterado que puede reaccionar a las intervenciones farmacológicas de manera completamente diferente a la de un organismo normal. Es frecuente encontrar desnutrición progresiva, que se observa con el avance de la enfermedad; la prevalencia es variable: 51% en estados neoplásicos avanzados y 80% en pacientes terminales.

Es frecuente encontrar desnutrición progresiva, que se observa con el avance de la enfermedad

Los trastornos del equilibrio acidobásico se presentan en tumores de muy rápida proliferación, como leucemias agudas y linfomas. La hipercalcemia es un fenómeno relativamente frecuente, que ocurre en 20% de las enfermedades malignas; aumenta su incidencia hasta 40% en pacientes con cáncer de mama, broncogénico o mieloma múltiple; se relaciona sobre todo con actividad metastásica en huesos y de manera ocasional con producción ectópica de parathormona por tumores de riñón, pulmón, páncreas y ovario.

Resulta fundamental comprender el concepto de "futilidad médica", el cual se aplica a lo que tiene poco aprecio o importancia

Todas las terapéuticas, aun las más sofisticadas, deben sopesarse para discernir si sus beneficios son mayores que sus riesgos, y si el alivio que pueden aportar aumenta el bienestar del paciente

Cuando se analiza la fisiopatología de los fenómenos sistémicos más importantes del paciente terminal, se demuestra la naturaleza generalizada del proceso neoplásico, el cual modifica de forma radical el medio interno del paciente y lo lleva a un desequilibrio energético que conduce de manera gradual a la muerte biológica.

El objetivo básico de la atención al paciente terminal es controlar de manera integral los síntomas agresivos, con soporte psicológico y terapia ocupacional que disminuyan la carga dolorosa que acarrea el proceso de morir.

El uso de medios de diagnóstico que en otros pacientes son ordinarios y necesarios, en enfermos terminales puede calificarse como extraordinario e inadecuado, con pocas indicaciones claras, y en ocasiones se interpreta como agresivo, ya que la expectativa de tiempo y confort son los determinantes básicos para su realización. Para tomar decisiones que se relacionan con la aplicación de recursos en el paciente terminal, resulta fundamental comprender el concepto de "futilidad médica". La palabra fútil se aplica a lo que tiene poco aprecio o importancia, y en el terreno bioético corresponde a cualquier esfuerzo para alcanzar un resultado posible, pero que la razón o la experiencia sugieren muy improbable y que no se producirá de manera sistemática.

Desde los puntos de vista ético y legal, los tratamientos fútiles no son obligatorios. Si se asume que el objetivo de cualquier tratamiento es mejorar el pronóstico, la comodidad, el bienestar o el estado general de salud del paciente, la terapéutica que sea incapaz de brindar este beneficio, aun cuando produzca un efecto mensurable, puede considerarse fútil. Es claro que no pueden considerarse equivalentes los términos efecto y beneficio, pues no se trata sólo de producir un efecto sobre la anatomía, fisiología o bioquímica del paciente, sino de mejorar su salud de manera integral.

Identificar las necesidades del paciente en etapa terminal suele presentar dificultades. Las preferencias y demandas del propio paciente, en ejercicio de su autonomía, pueden resultar valiosas para este objetivo, igual que los principios básicos de beneficencia y no maleficencia que prescriben en favor de aliviar los síntomas, el dolor y el sufrimiento, así como evitar mayores daños. Los recursos que se aplican con estos propósitos nunca serán rechazados, y son tan justificables desde el punto de vista ético como los que aspiran a prevenir enfermedades o restaurar los daños a la salud. El secreto está en distinguir de manera objetiva entre lo humanitario y lo que no lo es, entre las personas y las cosas, entre lo vivo y lo muerto, entre efecto y beneficio, entre gasto y dispendio, entre utilidad y futilidad.

Todas las terapéuticas, aun las más sofisticadas (p. ej., radioterapia, quimioterapia y otras técnicas de gran complejidad y avanzada tecnología) deben sopesarse para discernir si sus beneficios son mayores que sus riesgos, y si el alivio que pueden aportar aumenta el bienestar del paciente. Todos los esfuerzos terapéuticos para controlar los síntomas del paciente deben incluir diagnóstico preciso de las causas, tratamiento adecuado y evaluación frecuente para determinar su efectividad.

Algunas decisiones que en otro tipo de pacientes resultan obvias, en el paciente terminal no lo son, y su resolución de no aceptar una terapéutica específica no debe considerarse como expresión de tendencias suicidas, sino como el acto soberano de una persona consciente e informada de las posibles consecuencias de ese tratamiento. Por ello fue necesario establecer ciertos derechos para estos pacientes, que el equipo médico debe conocer y respetar; a continuación se mencionan los que la experiencia profesional ha destacado como básicos para una adecuada atención médica:

- Derecho a saber la verdad de manera honesta y real sobre su diagnóstico, pronóstico y opciones de manejo, que deberán comunicársele en forma mesurada y con la paciencia necesaria para que asimile la información.
- Derecho a participar en las decisiones que se refieren a su tratamiento y a expresar su voluntad, ya sea para aceptar o rechazar determinada terapéutica.
- Derecho a un alivio efectivo de sus síntomas, como dolor y emesis, aun si la terapéutica para lograrlo reduce su tiempo de vida (Fundación pro Derecho a Morir Dignamente, 1990).
- Derecho a recibir apoyo psicológico, tanto para él como para sus familiares, y apoyo espiritual de acuerdo con sus creencias.
- Derecho a recibir atención de personal idóneo y capacitado.
- Derecho a tener una vida digna a pesar de su patología terminal, lo que incluye una muerte de igual condición.

El último punto podría resumirse de la siguiente forma: no debe reanimarse al paciente cuando llegue su momento de morir, y se le debe ofrecer apoyo con fármacos que produzcan sedación y máximo alivio de los síntomas, así como tranquilidad y ayuda psicológica con apoyo del entorno familiar. Cualquier decisión que dilate el establecimiento de estas condiciones se considera distanásica y carente de ética médica.

El dolor incontrolable es uno de los mayores miedos de los pacientes con procesos neoplásicos malignos. El dolor de origen maligno se acompaña de muchos elementos agravantes no orgánicos que propician una actitud inadecuada del paciente hacia este síntoma. Los estudios actuales demuestran que, si se maneja de manera adecuada, el dolor por cáncer se puede aliviar en 90% de los casos.

El control del dolor puede tener gran efecto en la calidad de vida del paciente con cáncer. Utilizados en forma adecuada, los fármacos y las vías de administración disponibles en la actualidad tendrían éxito casi siempre; pero es frecuente que su manejo no sea óptimo por temor a que el paciente se torne adicto a las drogas. La American Pain Society ha revalorado los principios de control del dolor en pacientes con cáncer en un programa de once puntos:

El dolor incontrolable es uno de los mayores miedos de los pacientes con procesos neoplásicos malignos

El control del dolor puede tener gran efecto en la calidad de vida del paciente con cáncer

1. *Individualizar la dosis.* Elegir la vía de administración más adecuada para el paciente. Considerar que la dosis analgésica óptima es muy variable. Realizar un ensayo adecuado con cada analgésico para ajustar la dosis.
2. *Administrar analgésicos con regularidad* (no cuando se requieran) si hay dolor la mayor parte del día.
3. *Familiarizarse con la dosis* y el tiempo de acción de varios opioides potentes.
4. *No olvidar los peligros potenciales de la pentazocina*, un analgésico opioide mixto, agonista y antagonista, y la meperidina (normeperidina), un metabolito estimulante del sistema nervioso central.
5. *Reconocer y tratar en forma profiláctica* los efectos secundarios de la sedación, como estreñimiento, náuseas y vómito.
6. Utilizar combinaciones de fármacos que aumenten la analgesia, incluso antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, benzodiazepinas, cafeínas, corticoides, fenotiazinas y anticonvulsivos. Evitar el uso de fármacos sedantes e hipnóticos, cannabinoides y cocaína.
7. No utilizar placebos para valorar la naturaleza del dolor.
8. Vigilar el desarrollo de tolerancia y, si se presenta, tratarla de manera adecuada.
9. Reconocer el desarrollo de dependencia física y evitar el síndrome de abstinencia.
10. No confundir dependencia a tolerancia fisiológica con dependencia psicológica (adicción).
11. Vigilar el estado psicológico del paciente.

Las 10 primeras causas de dolor en el paciente con cáncer terminal son: *a)* de origen óseo; *b)* compresión nerviosa por patología tumoral; *c)* tejidos blandos; *d)* viscerales; *e)* dolor miofascial; *f)* estreñimiento; *g)* espasmo muscular; *h)* dolor lumbar bajo; *i)* dolor crónico posoperatorio, y *j)* capsulitis del varón.

En conclusión, el manejo del paciente en fase terminal requiere conocimientos, sentido común y honestidad. El Instituto Nacional de Cancerología propone el siguiente decálogo:

1. Establecer un diagnóstico correcto de fase terminal.
2. Informar de manera veraz y precisa a la familia y al paciente.
3. Respetar la decisión del paciente.
4. Mantener una actitud precisa, específica y de beneficio.
5. Proporcionar apoyo moral y psicológico al paciente y a su familia.
6. Cuidar la economía del paciente y su familia.
7. Evitar actitudes heroicas.
8. No aceptar la influencia familiar.
9. No abandonar al paciente.
10. No hospitalizar al paciente (con reservas).

LECTURAS RECOMENDADAS

Bejarano P, Jaramillo I. Morir con dignidad. Fundamento del cuidado paliativo. Atención interdisciplinaria del paciente terminal. Colombia: Editorial Nuevo Mundo, 1991.

Lifshitz A. Disposición de recursos para la etapa terminal. Consideraciones bioéticas. Rev Méd IMSS 1994;23:395.

Pérez-Rodríguez A. Fase terminal. México: Instituto Nacional de Cancerología, 1990.

321 ■ Síndromes paraneoplásicos

Manuel A. Soto Hernández

Los síndromes paraneoplásicos acompañan a las neoplasias, pero no se relacionan con el efecto de masa

Los síndromes paraneoplásicos acompañan a las neoplasias, pero no se relacionan con el efecto de masa; se vinculan con cambios bioquímicos que concurren en la síntesis de hormonas y factores, o en la deficiencia de éstos. Las manifestaciones pueden ser también de patogenia incierta. La mayor parte de estos tumores de predominio maligno producen péptidos u hormonas proteínicas, así como esteroides y monoaminas. Se considera que se presentan en 15% de los tumores malignos. El conocimiento de estos síndromes es importante para el internista, ya que le permite establecer un diagnóstico precoz de las neoplasias malignas que cursan con secreción de hormonas ectópicas.

DEFINICIÓN

SÍNDROMES DERMATOLÓGICOS

Los síndromes dermatológicos son muy variados e incluyen lesiones pigmentarias. En carcinomas de vías gastrointestinales u otras visceras se puede encontrar acantosis nigricans; la hiperpigmentación difusa es secundaria al exceso de producción de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) o de hormona estimulante de los melanocitos, y se vincula con cáncer pulmonar de células pequeñas, timoma, carcinoide y cáncer de células pequeñas del páncreas; las pigmentaciones café con leche son características de neurofibromatosis; la pigmentación mucocutánea (Peutz-Jeghers) se encuentra en poliposis intestinal; la xerodermia pigmentosa se relaciona con cáncer de células escamosas de la piel; el síndrome de Sweet es una dermatosis neutrofílica poco común que se acompaña de fiebre, se relaciona con leucemia mielocítica crónica y se caracteriza por placas eritematosas con infiltrado neutrofílico.

Eritemas y anormalidades vasculares

La eritrodermia y las dermatitis exfoliativas se relacionan con linfomas y leucemias. La vasodilatación ocurre por secreción de polipéptidos similares a la bradisinina, como suele acontecer con el carcinoide, y el cáncer de páncreas, bronquio y estómago. La urticaria se debe a secreción de histamina que se relaciona con tumores de células cebadas.

Las lesiones bulosas, como el eritema multiforme y el penfigoide, pueden acompañar a leucemias, linfomas, melanomas, cáncer bronquial y otros.

El prurito, vinculado o no con urticaria o eritema, se encuentra en pacientes con enfermedad de Hodgkin y policitemia vera. Los tumores benignos, como los quistes de inclusión, suelen encontrarse en pólipos de colon y tumores cerebrales; los neuromas mucosos, en cáncer medular de tiroides, y el feocromocitoma y la disqueratosis congénita en el cáncer de esófago.

Otras lesiones que pueden observarse son: a) piodermia gangrenosa, que se presenta en pacientes con leucemia; linfomas, mielomas; infecciones virales (herpes zoster) en la enfermedad de Hodgkin; b) dermatomiositis, que aparece con diversos tipos

Las lesiones hulasas, como el eritema multiforme y el penfigoide, pueden acompañar a leucemias, linfomas, melanomas, cáncer bronquial y otros

de tumores, igual que el liquen escleroso y el atrófico; c) enfermedad de Paget, que se relaciona con cáncer mamario intraductal, hipetricosis con tumores ováricos y suprarrenales, y cáncer pulmonar, y d) fascitis paniculitis, que se vincula con padecimientos hematológicos malignos.

SÍNDROMES HEMATOLÓGICOS

La eritrocitosis se debe a producción excesiva de eritropoyetina y suele encontrarse en carcinoma hepatocelular y renal, miomas uterinos y hemangioma cerebeloso. Las anemias normocrómicas e hipocrómicas se producen en pacientes con cáncer y son resultado de hipoplasia medular, hemorragias, desnutrición, hemólisis, hiperesplenismo o aplasia pura de la serie roja.

Las reacciones leucemoides se relacionan con carcinoma de estómago, pulmón y páncreas, linfomas, tumores cerebrales y melanomas; se piensa que la causa es producción de un factor hematopoyético que tiene actividad estimuladora de colonias mieloides. La eosinofilia es otra manifestación hematológica; se debe a producción de IL-5 y se encuentra en pacientes con linfomas y cáncer pulmonar. Las leucopenias son raras y se asocian a leucemias y linfomas.

Las alteraciones plaquetarias suelen manifestarse como trombocitopenia (síndrome purpúrico) y son secundarias a leucemias, linfomas y mielomas. La más común es la trombocitosis, que se debe a producción de IL-6 y trombopoyetina, y en algunos casos es imposible precisar la etiología; esta alteración es más frecuente en linfomas, cáncer broncogénico y, aunque con menor frecuencia, también se presenta en cáncer de mama y ovario.

Los síndromes hemorrágicos y de hipercoagulabilidad son secundarios a deficiencia de factores de coagulación, secreción de fibrinolisin, anticuerpos anticoagulantes y producción de tromboplastina; acompañan a cáncer de próstata, discrasias de células plasmáticas y carcinoma medular de tiroides. En el cáncer de páncreas, una de las complicaciones puede ser trombosis venosa periférica (síndrome de Trousseau).

La eritrocitosis se debe a producción excesiva de eritropoyetina y suele encontrarse en carcinoma hepatocelular y renal, miomas uterinos y hemangioma cerebeloso

Las reacciones leucemoides se relacionan con carcinoma de estómago, pulmón y páncreas, linfomas, tumores cerebrales y melanomas

Los síndromes hemorrágicos y de hipercoagulabilidad son secundarios a deficiencia de factores de coagulación, secreción de fibrinolisin, anticuerpos anticoagulantes y producción de tromboplastina; acompañan a cáncer de próstata, discrasias de células plasmáticas y carcinoma medular de tiroides

Infecciones

Los pacientes con neoplasia pueden presentar infecciones que se deben a erosiones en la superficie del tumor, obstrucciones viscosas de conductos y trastornos de la inmunidad celular y tumoral. Son frecuentes en los padecimientos hematológicos malignos, en neoplasias gastrointestinales y en diversos tipos de tumores. En estos sujetos las bacterias más comunes son estafilococo, neumococo, salmonela, bacilo tuberculoso y listeria, así como otros patógenos como hongos y virus, por ejemplo el herpes zoster.

Sistema endocrino y metabólico

Las manifestaciones son secundarias a la producción hormonal ectópica de ACTH, hormona estimulante del tiroides (TSH), hormona del crecimiento, catecolaminas, glucagon, hormona antidiurética, esteroides suprarrenales (como corticosterona, desoxicorticosterona y dehidroisoandrosterona), insulina, factor de crecimiento 2 (parecido a insulina), gonadotropinas, aminas presoras, renina, hormona paratiroidea y péptido natriurético auricular. Esto se debe a las características biológicas de cada tumor, cuya biología molecular permite la producción de hormonas y prohormonas.

La magnitud del síndrome paraneoplásico por lo general es paralela al cuadro clínico del tumor, y en ocasiones el síndrome hormonal puede tener mayor morbilidad. En 1928, Brown informó del primer caso de síndrome endocrino paraneoplásico.

Las neoplasias que con mayor frecuencia causan esta producción ectópica son cáncer pulmonar, de mama, próstata y ovario; carcinoide y coriocarcinoma; tumores placentarios y embrionarios; cáncer de testículo, teratomas, melanomas, hepatoblastomas, y tumores del timo y renales.

Las neoplasias que con mayor frecuencia causan esta producción ectópica son: cáncer pulmonar, de mama, próstata y ovario; carcinoide y coriocarcinoma, tumores placentarios y embrionarios, cáncer de testículo, teratomas, melanomas, hepatoblastomas, y tumores de timo y renales

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética se relaciona más a menudo (alrededor de 7% de los casos) con cáncer pulmonar de células pequeñas

Los tumores de páncreas y el carcinóide ocasionan secreción ectópica de gastrina y secretina; se manifiestan como enfermedad acidopéptica y algunas veces con lesiones ulcerosas (síndrome de Zollinger-Ellison)

La leucoencefalopatía multifocal cerebral puede causar demencia, hemiparesia, y alteraciones cerebelosas y del lenguaje, como las que se presentan en leucemias y linfomas

Los síntomas y signos son secundarios al exceso de la hormona específica. El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética se relaciona más a menudo (alrededor de 7% de los casos) con cáncer pulmonar de células pequeñas.

Una manifestación rara es la osteomalacia que se acompaña de hipofosfatemia, hiperfosfaturia y disminución de los niveles circulantes de dihidroxivitamina D₃; se encuentra en linfomas, incluso el de Burkitt, y tumores mesenquimatosos.

Además de las alteraciones de calcio ya referidas, la hiperuricemia con gota secundaria se encuentra en padecimientos mieloproliferativos y linfomas. Diversos tumores se vinculan con hiponatremia, hipernatremia, hipopotasemia, hiperfosfatemia, acidosis y alcalosis metabólica, así como síndrome nefrótico, linfoma de Hodgkin y cáncer broncogénico, de riñón y de ovario.

Síndromes gastrointestinales

Los tumores de páncreas y el carcinóide ocasionan secreción ectópica de gastrina y secretina; se manifiestan como enfermedad acidopéptica y algunas veces con lesiones ulcerosas (síndrome de Zollinger-Ellison). La producción de secretina se relaciona con hipersecreción pancreática.

El tumor carcinóide se vincula con producción de serotonina y péptidos similares a bradisinina, que pueden ocasionar diarrea y cólico abdominal.

La secreción de péptido intestinal vasoactivo por tumores pancreáticos y cáncer broncogénico causa el síndrome de diarrea acuosa (Verner-Morrison).

En el carcinoma pulmonar de células pequeñas se encuentra pseudoobstrucción, gastroparesia y alteraciones de la motilidad del intestino delgado y el colon, secundarias a mononeuropatía múltiple; se ha logrado demostrar la presencia de anticuerpos antinucleares neuronales.

Trastornos neuromusculares

Se pueden manifestar como encefalomielopatía que ocasiona alteraciones psiquiátricas, cerebelosas, sensoriales, motoras o mixtas. Entre las neoplasias causales se hallan cáncer pulmonar de células pequeñas relacionado con encefalomielititis y neuroblastoma que se vincula con mioclonías; en ambas neoplasias hay bases para apoyar la presencia de trastornos autoinmunitarios. El cáncer de mama y el ovárico también se vinculan con estos problemas neurológicos.

La leucoencefalopatía multifocal cerebral puede causar demencia, hemiparesia, y alteraciones cerebelosas y del lenguaje, como las que se presentan en leucemias y linfomas. La encefalitis límbica se puede asociar al timoma. El cáncer testicular también puede ocasionar encefalitis de etiología autoinmunitaria; se manifiesta como epilepsia del lóbulo temporal.

Las miopatías se pueden presentar en diversas neoplasias, sobre todo en cáncer pulmonar y linfoma. Los síndromes miasténicos se relacionan con cáncer pulmonar y de manera ocasional con linfoma de Hodgkin; la miastenia grave se vincula con timoma en 15 a 30% de los casos.

La mononeuropatía con alteraciones sensoriales se encuentra en pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas.

Alteraciones del tejido conectivo

Otras manifestaciones menos comunes de los síndromes paraneoplásicos son artropatías que simulan fiebre reumática, artritis reumatoidea, lupus eritematoso generalizado, síndrome de Sjögren, osteoartropatía hipertrófica, dermatomiositis y gota; se vinculan con leucemias, linfomas, mielomas y cáncer pulmonar.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico de estos síndromes se establece con base en la evolución clínica, la determinación hormonal correspondiente y estudios inmunológicos.

Los resultados de estudios endoscópicos, radiológicos y ultrasonográficos, así como la tomografía axial computada, la resonancia magnética nuclear y el estudio histopatológico son muy valiosos para precisar la localización y el tipo de tumor.

La terapéutica se orienta al tratamiento específico de cada tumor, ya sea intervención quirúrgica, quimioterapia o ambas. El tratamiento también puede dirigirse a la inhibición hormonal ectópica.

Merecen atención especial las medidas terapéuticas de la hipercalcemia y del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, que se tratan en otros capítulos de esta sección.

LECTURAS RECOMENDADAS

Agarwal S. Paraneoplastic syndrome. *Med Clin N Amer* 1996;80:1.

Cotten PR, Kurzrock K. Sweet's syndrome and cáncer. *Clin Dermatol* 1993;11:149-57.

Posner JB, Dalmat J. Clinical enigmas of paraneoplastic neurological disorders. *Clin Neural Neurosurg* 1995;97:61.

322 ■ Metástasis pulmonares

Jorge A. Torres Pérez

DEFINICIÓN

Se puede definir metástasis como la transmisión de la enfermedad de un órgano a otro que no está conectado de manera directa con el primero. La capacidad de invadir y causar metástasis es una característica propia de las neoplasias malignas, y ocasiona la mayor parte de los fracasos terapéuticos en la clínica oncológica.

PATOGENIA

El proceso metastásico comprende liberación de células del tumor primario, diseminación a zonas distantes, detención a nivel de la microcirculación, extravasación e infiltración en el estroma de estos órganos, así como supervivencia y crecimiento de dichas células en colonias en el nuevo tumor. El resultado de este proceso depende de factores propios del huésped y de las propiedades celulares del tumor.

No todas las células malignas tienen estas propiedades. Las células metastásicas son una subpoblación selecta que puede diseminarse desde el tumor primario hasta otros sitios. Conocer las etapas del proceso metastásico no sólo permite predecir mejor la agresividad de los tumores, sino también hace más factible interrumpir el proceso en uno o más puntos.

Las células tumorales también producen factores de motilidad que pueden actuar en forma autocrina o paracrina para estimular la protrusión de pseudópodos, con el fin de aumentar la invasión y la penetración local.

Una vez que se establecen en un sitio secundario, las células tumorales secretan otros factores paracrinos de crecimiento, llamados factores de angiogénesis, que estimulan el crecimiento local de vasos sanguíneos normales en las metástasis en desarrollo.

Los pulmones son el segundo lugar más frecuente de aparición de metástasis en enfermos fallecidos por neoplasias. En 90% de los enfermos con sarcomas osteogénicos y de tejidos blandos, los pulmones constituyen la localización única de metástasis tempranas. Los tumores primarios que con mayor frecuencia ocasionan metástasis en pul-

El proceso metastásico comprende liberación de células del tumor primario, diseminación a zonas distantes, extravasación en el estroma de estos órganos, así como supervivencia y crecimiento de dichas células

La patología pulmonar que constituye la enfermedad metastásica es resultado de diseminación hematológica de émbolos malignos a través de la arteria pulmonar. Estas microembolias pulmonares provienen de invasión de capilares de paredes delgadas

món son: a) cancer de pulmón; b) carcinoma colorrectal; c) cancer tiroideo; d) cancer de ovario; e) carcinoma de células renales; f) cancer de mama; g) cancer testicular, y h) carcinoma prostático.

La patología pulmonar que constituye la enfermedad metastásica es resultado de diseminación hematológica de émbolos malignos a través de la arteria pulmonar. Estas microembolias pulmonares provienen de invasión de capilares de paredes delgadas. Muchas de estas células tumorales se destruyen en el torrente sanguíneo, y el número de émbolos pulmonares se correlaciona no sólo con la duración y el tamaño del tumor primario, sino con la probabilidad de producir metástasis pulmonares.

Otras vías menos comunes de diseminación son la linfática y la endobronquial. Es probable que el patrón linfático de la enfermedad metastásica de pulmón resulte de diseminación hematológica. El líquido pleural vinculado con metástasis a la pleura parietal puede resultar de permeabilidad aumentada de capilares que irrigan los implantes tumorales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con metástasis pulmonares por lo general son asintomáticos, lo que se explica por la localización periférica, subpleural o parenquimatosa de las metástasis.

Los pacientes con hemoptisis recurrentes por lo general tienen tumor endobronquial

Los enfermos con desarrollo insidioso de insuficiencia respiratoria tienen colapso lobar por metástasis endobronquiales, reemplazo del parénquima de manera casi total por múltiples metástasis o derrame pleural asociado. Los pacientes con hemoptisis recurrentes por lo general tienen tumor endobronquial, y los que tienen enfermedad parenquimatosa conocida con inicio súbito de insuficiencia respiratoria y dolor, por lo común presentan derrame o han sufrido neumotorax.

La vinculación de neumotórax con metástasis pulmonares se describió por vez primera en 1937, y algunos autores creen que esta alteración se debe a rotura de bulas subpleurales que se forman por un fenómeno de válvula a causa de migración intersticial de aire dentro del pulmón.

El dolor pleurítico o la tos pueden indicar la presencia de irritación de la pleura parietal.

Los pacientes con carcinomatosis linfática presentan aumento de la disnea, aun cuando la placa de tórax parezca normal. La disnea se acompaña por lo común de tos, debilidad y cor pulmonale subagudo.

DIAGNOSTICO

Las características morfológicas pueden determinarse por histología de la enfermedad primaria, flujo sanguíneo de las metástasis, y localización y edad de la lesión. La presentación más típica de una lesión metastásica es el nódulo. La cavitación ocurre en alrededor de 5% de las metástasis pulmonares, con mayor frecuencia sarcomas y metástasis de etiología escamosa. Las bulas o ámpulas que simulan lesiones cavitadas se han relacionado con sarcomas, y pueden aparecer como manifestación temprana de enfermedad metastásica. La cavitación de lesiones con formación de bulas se ha observado en pacientes con metástasis testiculares. La calcificación se advierte en una amplia variedad de tumores, que incluye sarcoma osteogénico, condrosarcomas, sarcomas sinoviales, carcinoma papilar de tiroides y carcinoma medular.

La enfermedad pulmonar por metástasis puede manifestarse por carcinomatosis linfática. Es común que este patrón se deba a adenocarcinoma de pulmón, estómago, mama, páncreas y próstata, así como a melanoma.

El derrame pleural se relaciona por lo general con alteración de Nódulos mediastínicos, así como de la pared pleural.

La atelectasia lobar o total sugiere posibles metástasis endobronquiales. Las neoplasias vinculadas más comunes son las de riñón, mama, colon y recto.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La placa de tórax convencional, la tomografía pulmonar y la tomografía axial computada son los métodos que más se utilizan para detectar metástasis. La broncoscopia es

importante para verificar metástasis endobronquiales y definir si es posible practicar intervención quirúrgica. La broncoscopia con laser puede ser un procedimiento paliativo en el paciente con metástasis endobronquial y hemoptisis por colapso lobar cuando no hay posibilidades quirúrgicas.

La biopsia con aguja fina debe reservarse para situaciones especiales; por lo general sustituye a la toracotomía abierta para diagnóstico.

Se dispone de una gran variedad de marcadores tumorales para vigilancia de la actividad tumoral. El incremento del antígeno carcinoembrionario se relaciona con desarrollo de metástasis pulmonares en pacientes con cancer colorrectal, y está en evaluación para vigilancia de cancer pulmonar pancreático y de mama.

La alfa-fetoproteína y la gonadotropina coriónica humana son útiles para vigilar la eficacia de la quimioterapia en cancer testicular. El aumento de calcitonina se vincula con carcinoma medular de tiroides.

La broncoscopia es importante para verificar metástasis endobronquiales y definir si es posible practicar intervención quirúrgica

TRATAMIENTO

El tratamiento convencional para enfermedad metastásica, que incluye quimioterapia y radioterapia, puede ser paliativo; en muchos casos, la intervención quirúrgica es la única terapéutica que permite supervivencia a largo plazo y curación.

Weinlechner fue el primero en resecar una metástasis pulmonar, en 1882, y Divis en practicar una metastasectomía como procedimiento independiente, en 1926.

Por lo general la resección de metástasis pulmonares beneficia sólo a los pacientes con tumores confinados a pulmones, de tal forma que el objetivo de la evaluación preoperatoria es detectar otro sitio de metástasis.

Hasta la fecha no hay criterios confiables para predecir la supervivencia después de la resección; sin embargo, deben tenerse en cuenta ciertos criterios mínimos antes de efectuar este procedimiento; esto es: *a)* después de la exploración pulmonar puede alcanzarse el control local del tumor primario, o se ha alcanzado; *b)* no hay metástasis extrapulmonares; *c)* los hallazgos radiológicos son consistentes con la presencia de metástasis pulmonares, y *d)* después de la resección queda cantidad adecuada de tejido pulmonar funcional.

La resección quirúrgica de metástasis pulmonar aislada se acepta como modalidad terapéutica, aunque no se han realizado estudios clínicos prospectivos para probar su eficacia; sin embargo, numerosos informes sugieren que es benéfica en pacientes seleccionados.

En la mayor parte de los casos, el control del cancer metastásico a pulmón depende del tratamiento sistémico de la enfermedad primaria. Pocos tumores (como los sarcomas) se diseminan por metástasis casi de manera exclusiva al pulmón, y pueden curarse en raras ocasiones mediante tratamiento del sitio primario y resección de las metástasis pulmonares; otros, como el cancer testicular, se presentan con enfermedad diseminada que puede erradicarse con quimioterapia sistémica (con excepción del teratoma residual en los pulmones y el retroperitoneo, cuya curación requiere excisión quirúrgica). Por último, algunos tumores, como el cancer del riñón, pueden producir metástasis pulmonares de crecimiento lento que es posible resecar para incrementar la supervivencia libre de enfermedad.

Como muchas metástasis tienen localización subpleural, las metástasis múltiples bilaterales pueden researse sin afectar el parénquima pulmonar y sin necesidad de recurrir a procedimientos complejos. En ciertos grupos de pacientes, la resección secuencial puede propiciar supervivencia prolongada.

La experiencia quirúrgica en la resección de metástasis pulmonares es extensa. Los objetivos de la resección de metástasis son: *a)* curación de la enfermedad, o *b)* aumento del intervalo libre de enfermedad.

Los principales factores pronósticos para la resección de metástasis pulmonares son: tipo de tumor, tiempo transcurrido desde el último tratamiento del tumor primario, número de metástasis pulmonares y condiciones generales del enfermo. El grupo que tiene pronóstico más favorable es el de pacientes jóvenes cuya condición general es buena, que presentan sarcomas con un número pequeño de ganglios metastásicos un año o más después del tratamiento exitoso del tumor primario.

La resección quirúrgica debe limitarse a pacientes con metástasis exclusivas de pulmón

Los principales factores pronósticos para la resección de metástasis pulmonares son: tipo de tumor, tiempo transcurrido desde el último tratamiento del tumor primario, número de metástasis pulmonares y condiciones generales del enfermo

El método quirúrgico estándar para metástasis pulmonares unilaterales es la toracotomía. Como hasta 40% de pacientes en quienes se presupone la existencia de metástasis unilaterales presentan metástasis bilaterales cuando se efectúa la exploración quirúrgica, se recomienda el uso de esternotomía para permitir la exploración bilateral. La toracotomía bilateral o esternotomía media son métodos quirúrgicos aceptados en metástasis pulmonares bilaterales.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bains MS, Ginsberg RJ, Jones WG, et al. The clamshell incisión; an improved approach to bilateral pulmonary and mediastinal tumor. *Ann Thor Surg* 1994;58(1):30-3.
- Casson AG, Putman JB, Natarajan G, et al. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1992;69(3):662-8.
- Casson AG, Putman JB, Natarajan G, et al. Thoracotomy for pulmonary metastatic osteosarcoma: an analysis of prognostic indicators of survival. *Cancer* 1987;59(2):374-9.
- Mountain CF, McMurtrey MJ, Hermes KE. Surgery for pulmonary metastasis: a 20-year experience. *Ann Thor Surg* 1984;38(4):323-30.
- Pass HI. Treatment of metastatic cancer to the lung. En: DeVits Vt, Hellman S. Rosenberg SA (ed). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993:2186-200.
- Regal AM, Reese P, Antkowiak J, et al. Median sternotomy for metastatic lung lesions in 131 patients. *cancer* 1985;55(6): 1334-9.
- Rush VW. Pulmonary metastasectomy: current indications. *Chest* 1995;107(supl 6):3225-321.
- Van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, et al. Surgical treatment of lung metastases: the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *cancer* 1996;77(4):675-82.

323 ■ Sarcomas de partes blandas

I. Manuel Barrueta Alegría

DEFINICIÓN

El término sarcoma de partes blandas se refiere a gran variedad de tumores malignos que se originan en las partes blandas y se agrupan según sus similitudes, aspectos anatomopatológicos, presentación clínica y curso. Casi todos proceden de un antepasado embriológico común: el "mesodermo primitivo" o tejido mesenquimatoso.

La tasa de incidencia es de 2/1 millón de habitantes, sin predilección sexual o racial. Los sarcomas de partes blandas comprenden 0.7% de todos los cánceres, aunque en menores de 15 años el porcentaje aumenta a 6.5%. En adultos, ningún grupo de edad presenta mayor incidencia.

Poco se sabe de factores etiológicos y epidemiológicos de importancia en pacientes con sarcoma. No hay predisposición genética clara, aunque tienden a presentarse en pacientes con enfermedades de transmisión genética, como síndrome *de novo* de células basales, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, síndrome de Werner, poliposis intestinal y síndrome de Gardner. Otras causas predisponentes son radiaciones ionizantes y carcinógenos químicos (herbicidas). El síndrome de Li-Fraumeni consiste en la aparición de diversas neoplasias (que incluyen cáncer de mama y sarcoma de partes blandas) en un grupo de familias emparentadas.

En cuanto a su localización, los sarcomas pueden originarse en cualquier lugar del cuerpo; pueden agruparse de la siguiente forma: 40% se presentan en la extremidad inferior (de éstos, 75% aparece en la rodilla o cerca de ella) y 15% en la extremidad superior; los tumores intraabdominales y retroperitoneales constituyen 14% del total y los del aparato genitourinario dos por ciento.

La tasa de incidencia es de 2/1 millón de habitantes, sin predilección sexual o racial. Los sarcomas de partes blandas comprenden 0.7% de todos los cánceres, aunque en menores de 15 años el porcentaje aumenta a 6.5%. En adultos, ningún grupo de edad presenta mayor incidencia

Los sarcomas pueden originarse en cualquier lugar del cuerpo y pueden agruparse de la siguiente forma: 40% se presentan en la extremidad inferior (de éstos, 75% aparece en la rodilla o cerca de ella) y 15% en la extremidad superior; los tumores intraabdominales y retroperitoneales constituyen 14% del total y los del aparato genitourinario dos por ciento

No hay acuerdo en cuanto a la clasificación anatomopatológica de los sarcomas, pero es imprescindible que se informe el grado histológico de malignidad para que el médico clínico planee su tratamiento, ya que el comportamiento biológico puede ser muy variable.

DIAGNOSTICO DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Los sarcomas de partes blandas se presentan a menudo como masas asintomáticas. No hay signos clínicos fiables que permitan distinguir entre lesiones benignas y malignas, por lo que deben efectuarse biopsias de todas las masas de tejidos blandos que persistan o crezcan. En lesiones retroperitoneales, el síntoma inicial es dolor abdominal vago e inespecífico; la pérdida de peso es rara. En 50 a 75% de los sarcomas abdominales o retroperitoneales hay masa abdominal palpable. La masa visible en una extremidad es obvia para sospechar tumor.

Como el grado histológico de la lesión puede condicionar la terapéutica, la muestra obtenida para biopsia debe ser grande, para que el diagnóstico sea más confiable. Por lo tanto, ni en extremidades ni en vísceras se recomienda efectuar toma de biopsia con aguja sino con *tru-cut*; si la lesión es pequeña (3 cm o menos), lo indicado es la toma de biopsia incisional a cielo abierto.

La evaluación del paciente con sarcoma de partes blandas debe incluir los siguientes estudios radiológicos: *a)* xerografía o radiografía de partes blandas de la región afectada; *b)* tomografía axial computada o tomografía lineal de todo el tórax; *c)* tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear o ecografía de la misma región, y *d)* arteriografía en casos seleccionados.

De todos los anteriores, el método diagnóstico más accesible es la tomografía axial computada, ya que permite la visualización incruenta del tumor y de las estructuras adyacentes. La ventaja de la resonancia magnética nuclear es que proporciona imágenes sin necesidad de recurrir a radiaciones ionizantes ni contrastes intravenosos; además delimita mejor el tumor y sus relaciones neurovasculares y esqueléticas. Los dos métodos son complementarios y no excluyentes; ambos han desplazado a la gammagrafía ósea en la valoración de sarcomas de partes blandas.

CLASIFICACIÓN DE LOS SARCOMAS POR ESTADIOS

El factor pronóstico más importante es el grado histológico de la lesión primaria, que varía de GX a G4 (cuadro 323-1). El sistema de clasificación del **American Joint Committee for Cancer Staging and End Results** se basa en cuatro parámetros: grado histológico (G) y la clasificación TNM (tumor-ganglios-metástasis) (cuadros 323-2 y 323-3).

Evolución natural y pronóstico del sarcoma de partes blandas

El pronóstico es malo por la tendencia del sarcoma a la invasión precoz y agresiva, tanto de tejidos circundantes como por vía hematógena (sobre todo a pulmones). Como el diagnóstico correcto no suele establecerse o sospecharse antes de la biopsia, muchos sarcomas se extirpan a través de la pseudocápsula, lo que resulta inadecuado y presenta

Cuadro 323-1. Grado histológico de los sarcomas

Cx:	el grado histológico no puede valorarse
G1:	bien diferenciado
G2:	moderadamente diferenciado
G3:	mal diferenciado
G4:	indiferenciado

Cuadro 323-2. Estadios TNM de los sarcomas de tejidos blandos**Tumor primario (T)**

Tx: No es posible valorar el tumor primario
 TO: No hay signos de tumor primario
 T1: Tumor de 5 cm o menos de dimensión máxima
 T2: Tumor de más de 5 cm de dimensión máxima

Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx: No es posible valorar los ganglios linfáticos
 NO: Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
 N1: Con metástasis en ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

Mx: No es posible valorar la metástasis a distancia
 MO: Sin metástasis a distancia
 M1: Metástasis a distancia

recidiva local de 90%. La exéresis local amplia, que se realiza varios centímetros fuera de la pseudocápsula, da como resultado recidiva en alrededor de 50% de los casos. Los pulmones casi siempre son el primer sitio de metástasis de los sarcomas; se recomienda tratarlos con resección pulmonar agresiva. La diseminación linfática es un dato poco frecuente en sarcomas de partes blandas.

Varios ensayos estadísticos han mostrado que los factores relacionados con mayor riesgo de recidiva local son edad superior a 50 años, presentación con enfermedad recidivante, grado histológico alto, intervención quirúrgica conservadora en la extremidad y márgenes quirúrgicos insuficientes.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LOS DISTINTOS TIPOS HISTOLÓGICOS

Fibrosarcomas

Mediante las técnicas histoquímicas recientes y el reconocimiento de gran variedad de subtipos de sarcomas ha disminuido su incidencia, ya que están mejor clasificados.

Rabdomiosarcomas

Comprenden 15% de todos los sarcomas. Se reconocen tres subtipos: pleomórfico, alveolar y embrionario. En adultos se presenta de manera habitual el pleomórfico; los otros son casi siempre infantiles o del adulto joven (menor de 20 años de edad), aunque el sarcoma embrionario se ha descrito incluso en ancianos.

Cuadro 323-3. Clasificación por estadio**Estadio I**

Ia (C1, T1, NO, MO)
 Ib (G1, T2, NO, MO)

Estadio II

IIA (C2, T1, NO, MO)
 IIB (C2, T2, NO, MO)

Estadio III

IIIA (C3-4, T1, NO, MO)
 IIIB (C3-4, T2, NO, MO)

Estadio IV

IVACx-4, T1, T2, N1, MO
 IVB Gx-4, T1-2, Nx-1, M1

Leiomiomas

Son neoformaciones que se originan en el músculo liso, por lo que pueden encontrarse en cualquier parte del organismo. Aparecen con mayor frecuencia en retroperitoneo; son muy agresivos, ya que pueden derivar de vasos a vísceras.

Liposarcomas

Son lesiones malignas del tejido adiposo, más frecuentes en varones que en mujeres, con relación de 1.5:1. Se reconocen cuatro subtipos: bien diferenciado, mixoide, lipoblástico (o de células redondas) y pleomórfico. El más agresivo, por su malignidad, es el lipoblástico, con supervivencia a cinco años de 20 a 30 por ciento.

Sarcomas sinoviales

Son neoformaciones malignas que derivan del tejido tenosinovial. Aparecen con mayor frecuencia después de los 30 años y su localización más común es la extremidad inferior. Se reconocen dos tipos: monofásico y bifásico. A menudo hay calcificación de algunas áreas del tumor, lo que produce imágenes características.

Hemangiopericitomas

Estos sarcomas se originan en los pericitos del músculo liso y se extienden alrededor de los pequeños vasos. Los hemangiopericitomas malignos deben tratarse como cualquier sarcoma, ya que la supervivencia a cinco años no sobrepasa 50% de los casos.

Angiosarcomas

Los hemangiosarcomas y linfangiosarcomas se originan en vasos sanguíneos y linfáticos, respectivamente. Son raros, ya que comprenden 2% de todos los sarcomas de partes blandas, aunque son lesiones de alto grado histológico. Los linfangiosarcomas aparecen con mayor frecuencia en brazos linfedematosos, alrededor de 10 años después de que se efectuó mastectomía radical; se recomienda amputación radical.

Neurofibrosarcomas

Son tumores malignos que se originan en la vaina neural; se les llama también schwannomas y neurilenomas malignos. Aparecen en cualquier parte del cuerpo. Los neurofibrosarcomas se relacionan a menudo con enfermedad de von Recklinghausen, ya que alrededor de 10% de los sujetos con neurofibromatosis desarrollan cambios fibrosarcomatosos a lo largo de su vida.

Los neurofibrosarcomas se relacionan a menudo con enfermedad de von Recklinghausen

Histiocitomas fibrosos malignos

Son tumores con origen común en el tejido histiocítico. Este diagnóstico ha adquirido gran popularidad en los últimos años; incluso algunos rhabdomyosarcomas pleomórficos o fibrosarcomas indiferenciados se han reclasificado como histiocitomas fibrosos malignos.

Sarcomas alveolares de partes blandas

Estos tumores tienen apariencia histológica única, pero se desconoce la célula original. Suelen tener un curso más largo que el resto de los sarcomas, con supervivencia a cinco años cercana a 60 por ciento.

Sarcomas epitelioides

Proceden de una célula originaria desconocida. Son casi exclusivos de las extremidades (mano o pie) y se relacionan con estructuras aponeuróticas. Tienen gran propensión a diseminarse por vía linfática. La supervivencia es similar a la de otros sarcomas.

Mesoteliomas

Numerosos informes han confirmado la vinculación entre la exposición al asbesto y la aparición de mesotelioma. Hay dos variedades: la forma epitelial y la forma fibrosa

Estos sarcomas se originan en las láminas serosas de la cavidad pleural, pericárdica o peritoneal. Numerosos informes han confirmado la vinculación entre la exposición al asbesto y la aparición de mesotelioma (el primer informe, de Wagner, data de 1960). Hay dos variedades: la forma epitelial y la forma fibrosa. Los pacientes suelen presentar derrame pleural con Nódulos o placas pleurales, o engrasamiento en las bases pulmonares a lo largo de las fisuras.

Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi europeo por lo general aparece en varones de edad avanzada de raza mediterránea o judía. La variedad africana del sarcoma de Kaposi es más agresiva que la europea, y en algunas regiones comprende 3 a 97% del total de neoplasias registradas. El sarcoma de Kaposi fue la primera neoplasia relacionada con SIDA que se describió

Estos tumores se originan en células endoteliales; presentan lesiones sobreelevadas y pigmentadas en la piel. Los describió por primera vez Kaposi, en 1872, como sarcomas múltiples idiopáticos y pigmentados de la piel. Se han identificado tres variedades clínicas en adultos: el europeo, el africano y el del SIDA (cuadro 323-4).

El sarcoma de Kaposi europeo por lo general aparece en varones de edad avanzada de raza mediterránea o judía. Se presenta como lesión roja nodular en una extremidad inferior; es indolente y puede tratarse en forma paliativa con radioterapia. La muerte como causa directa de este tipo de sarcoma ocurre en 20% de los casos; algunos pacientes desarrollan linfomas.

La variedad africana del sarcoma de Kaposi es más agresiva, y en algunas regiones comprende 3 a 9% del total de neoplasias registradas.

El sarcoma de Kaposi fue la primera neoplasia relacionada con SIDA que se describió, y persiste como la más frecuente en individuos infectados por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En la piel pueden presentarse máculas pequeñas, con eritema mínimo; otras presentaciones son Nódulos y placas grandes con pigmentación violácea. Las áreas afectadas incluyen extremidades inferiores, nariz, piel periorbitaria, oído y genitales.

La presentación extracutánea se observa en tubo digestivo, desde la cavidad oral hasta estómago y duodeno; son lesiones submucosas y a menudo asintomáticas. También pueden aparecer en ganglios linfáticos. La presentación visceral más frecuente es en pulmones.

TRATAMIENTO DE LOS SARCOMAS

El tratamiento básico comprende intervención quirúrgica sola, combinada con radioterapia, combinada con radioterapia y quimioterapia, e intraarterial localizada (braquiterapia), así como radioterapia aislada.

Cuadro 323-4. Comparación de las manifestaciones clínicas del sarcoma de Kaposi

Variedad	Edad	Relación	Lesiones cutáneas	Linfadenopatía	Curso
SK* europeo	50 a 70	15:1	Miembros inferiores	Infrecuente	Progresión lenta
SK* africano en adultos	25 a 44 y más	17:1	Miembros inferiores	Infrecuente	Típicamente lento, localmente agresivo
SK* africano en niños	1 a 10	3:1	Raras	Frecuente	Rápidamente progresivo y fatal
SK* en SIDA	25 a 50	20:1	Extremidades superiores, tronco y cabeza	Frecuente	Rápidamente progresivo y, a menudo fatal

* SK: sarcoma de Kaposi.

El éxito de la intervención quirúrgica es mayor en sarcomas de las extremidades, sobre todo cuando se elimina un amplio margen de tejido normal. Las razones habituales que impiden la intervención quirúrgica a nivel abdominal son afección tumoral local masiva (sobre todo de la raíz del mesenterio), sarcomatosis abdominal, afección de las raíces nerviosas y metástasis hepáticas.

Las modalidades específicas de estos tratamientos caen en el campo de la oncología, y muchos aún están en el campo de la investigación.

El éxito de la intervención quirúrgica es mayor en sarcomas de las extremidades, sobre todo cuando se elimina un amplio margen de tejido normal

LECTURAS RECOMENDADAS

Block J. Oncology. New York: John Wiley & Sons, 1982:61.

De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA. Cáncer, principios y práctica de la oncología. 2a ed. México: Salvat, 1988:1156.

324 ■ Cancer de testículo

J. Manuel Barrueta Alegría

INTRODUCCIÓN

El cancer de testículo comprende sólo 1 % de las neoplasias en el varón, pero es más común entre los 15 y los 35 años de edad. Es más frecuente en la población blanca que en la negra, con relación de 6:1. Su frecuencia es de dos a tres casos/100 000 habitantes por año. De las neoplasias malignas primarias de testículo, 95% deriva de células no germinales o del estroma, que provienen sobre todo de células de Leydig y Sertoli, del estroma gonadal, y suelen ser benignas.

Entre las causas predisponentes, la criptorquidia es un antecedente importante; también se mencionan traumatismos testiculares y oligospermia, igual que algunos procedimientos quirúrgicos como orquidopexia. Más allá de estos antecedentes, se desconoce la etiología de los tumores de células germinales.

Los seminomas pueden enviar metástasis a través de ganglios linfáticos regionales hasta ganglios linfáticos retroperitoneales, mediastínicos y supraclaviculares, y son muy sensibles a la radioterapia. Por otra parte, los no seminomas establecen metástasis por vía linfática y hematogena (en particular a hígado y pulmones), y son radiorresistentes.

El cancer de testículo comprende sólo 1 % de las neoplasias del varón, pero es más común entre los 15 y los 35 años de edad

DIAGNOSTICO

El tumor testicular por lo general aparece como masa testicular no dolorosa. Pueden complicar el diagnóstico inflamación, hemorragia o traumatismos locales, por lo que hasta 20% de los tumores se diagnostican mal al inicio.

Desde el momento en que se sospecha tumor de testículo, debe informarse al paciente que el testículo debe extirparse para un adecuado diagnóstico histológico. La biopsia *in situ* es inaceptable.

Es necesario determinar los marcadores tumorales, que son alfa-fetoproteína (AFP) y fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG).

La AFP está elevada en 70% de los pacientes con teratocarcinoma o carcinoma de células embrionarias; también se observa en 70% de sujetos con hepatoma y en algunos enfermos con neoplasias pancreáticas, biliares y otras de localización gastrointestinal. La vida media de la AFP es alrededor de cinco días; este dato es importante en el seguimiento de pacientes a quienes ya se les realizó orquiectomía. Los seminomas puros nunca producen alfa-fetoproteína.

La AFP está elevada en 70% de pacientes con teratocarcinoma o carcinoma de células embrionarias. Los seminomas puros nunca producen alfa-fetoproteína

La tomografía axial computada abdominopélvica y la resonancia magnética nuclear, usadas en forma complementaria, han desplazado a la linfangiografía (estudio invasivo) en la valoración de retroperitoneo

La incidencia de aumentos de P-hCG en pacientes con tumores de células germinales no seminomatosos es de 40 a 60%. La vida media es alrededor de 30 horas, lo que también es importante en el seguimiento de los pacientes.

En cuanto a la especificidad e incidencia de AFP y p-hCG, alrededor de 40% de pacientes con tumores de células germinales no seminomatosas presentan un solo marcador; sin embargo, cuando se miden de manera conjunta, la AFP y la P-hCG son marcadores fidedignos y de gran ayuda. Uno u otro son positivos en 85% de pacientes que presentan enfermedad activa. Las DHL pueden estar elevadas en cualquier tipo de tumor testicular. Los estudios de gabinete que más aportan al diagnóstico de tumor testicular son el ultrasonido escrotal y la resonancia magnética pélvica y abdominal; sin embargo, para una estadificación completa son necesarias urografía excretora, telerradiografía de tórax y tomografía axial computada de tórax. La tomografía axial computada abdominopélvica y la resonancia magnética nuclear, usadas en forma complementaria, han desplazado a la linfangiografía (estudio invasivo) en la valoración de retroperitoneo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes se presentan con crecimiento testicular de cuatro a seis meses de evolución. El trastorno es indoloro o provoca mínimas molestias, lo que motiva retraso en el diagnóstico, ya que se trata al inicio como un problema inflamatorio.

Es importante destacar que algunos pacientes, en vez de desarrollar crecimiento del testículo, se presentan con testículo atrófico e indurado, lo que también contribuye al diagnóstico inadecuado. El crecimiento rápido de una masa testicular dolorosa suele deberse a hemorragia en la neoplasia.

En 33% de los pacientes, los síntomas iniciales son respiratorios, secundarios a metástasis pulmonares; también presentan edema de una extremidad inferior (obstrucción de la vena cava). En 5 a 10% de los casos de cancer testicular puede presentarse hidrocele secundario.

Diagnóstico diferencial

Cualquier masa intratesticular debe considerarse maligna; sin embargo, el quiste epididimoide es una lesión benigna rara.

HISTOPATOLOGIA

La clasificación histopatológica es básica para decidir el tratamiento; el cancer de testículo se divide en dos categorías (cuadro 324-1). La clasificación del estadio para tumores de células germinales no seminomas se muestra en el cuadro 324-2; en el cuadro 324-3 se presenta la clasificación de los seminomas, y en el cuadro 324-4 la clasificación TNM del American Joint cancer Committee.

TRATAMIENTO DEL SEMINOMA PURO

Estadio I

El tratamiento incluye orquiectomía. Por la incidencia de metástasis ocultas, que va de 10 a 15%, en forma sistemática se administra radioterapia a ganglios linfáticos pélvicos

Cuadro 324-1. Clasificación histopatológica del cancer de testículo

No seminomas

- a. Carcinomas de células embrionarias (20%)
- b. Teratomas (5%)
- c. Coriocarcinomas (menos de 1 %)
- d. Tipo celular mixto (40%)

Seminomas (35%)

Cuadro 324-2. Clasificación del estadio de los tumores germinales no seminomas

Estadio A
Lesión confinada al testículo
Estadio B
Incluye adenopatía regional y retroperitoneal
Estadio C
Metástasis a distancia

homolaterales y paraaórticos, con lo que se evitan recaídas hasta en 95% de los casos; la tolerancia al tratamiento es muy buena.

Estadio II

El tratamiento de elección es la orquitectomía más radioterapia, con índices de curación de 90%. Es importante evaluar el tamaño de los ganglios, pues si son mayores de 5 cm está indicada la quimioterapia con cisplatino más etopósido, o cisplatino más bleomicina más etopósido. Se debe considerar la resección quirúrgica de algún Nódulo retroperitoneal residual, sobre todo si es mayor de 3 centímetros.

Estadio III

La diseminación del seminoma es esencialmente ganglionar, por lo que debe considerarse la posibilidad de elementos no seminomatosos si se encuentran metástasis pulmonares, hepáticas o cerebrales. El tratamiento de elección es la quimioterapia con agentes activos en tumores no seminomatosos, como régimen de Einhorn más etopósido, que logra control de la enfermedad a largo plazo hasta en 90% de los casos.

TRATAMIENTO DEL TUMOR NO SEMINOMATOSO

Estadio A

En 75% de los casos hay curación con orquitectomía sola, aunque las posibilidades de metástasis microscópicas después de este procedimiento son de 20 a 40%. Por ello, en la actualidad se recomienda quimioterapia con cisplatino para pacientes que presenten recaídas, ya que las posibilidades de curación son casi de 100%, y no variarían de manera significativa si recibieran quimioterapia inmediatamente después de la intervención quirúrgica.

La vigilancia debe ser mensual durante los primeros dos años. Debe incluir marcadores tumorales, tomografía axial computada toracoabdominal y resonancia magnética nuclear, que se repiten según el criterio del médico tratante. Algunos recomiendan vigilancia hasta por tres años, aunque las recaídas, si las hay, se presentan en los primeros ocho a 10 meses.

La alternativa es linfadenectomía retroperitoneal, que ya no debe usarse ante la actual efectividad de la quimioterapia. Sin embargo, hay situaciones específicas en que

Cuadro 324-3. Clasificación del estadio de los seminomas

Estadio I
Lesión confinada al testículo
Estadio II
Lesión extendida a nódulos linfáticos retroperitoneales
Estadio III
Lesión que incluye vísceras o nódulos supradiafragmáticos

Cuadro 324-4. Clasificación TNM del American Joint cancer Committee

T:	Tumor primario
Tx:	No puede evaluarse
T0:	No hay evidencia del tumor primario
Tis:	cancer intratubular (CIS)
T1:	cancer limitado al testículo
T2:	Invade más allá de la túnica albugínea o dentro del epidídimo
T3:	Invade el cordón espermático
T4:	Invade el escroto
N:	Nódulo linfático regional
Nx:	No puede evaluarse
N0:	No hay metástasis a Nódulo linfático regional
N1:	Metástasis en un solo Nódulo linfático de 2 cm o menos
N2:	Metástasis en un solo Nódulo linfático mayor de 2 cm y menor de 5 cm, o múltiples Nódulos, ninguno mayor de 5 cm
M:	Metástasis a distancia
Mx:	No puede evaluarse
M0:	No hay metástasis a distancia
M1:	Metástasis a distancia presentes

puede recurrirse a linfadenectomía retroperitoneal modificada y preservar la innervación simpática para la eyaculación, como las siguientes:

1. Tumor confinado dentro de la túnica albugínea (T1).
2. Tumor que no demuestra invasión vascular.
3. Los marcadores tumorales se normalizan después de orquiectomía.
4. Los estudios de imágenes no muestran evidencia de enfermedad diseminada (radiografía de tórax, tomografía axial computada y resonancia magnética nuclear).
5. Paciente comprometido en la vigilancia de su problema. Esto es importante porque la supervivencia es un proceso activo que incluye a médico y paciente, y la vigilancia debe ser estricta para garantizar resultados.

Estadio B

Después de la orquiectomía el tratamiento es quimioterapéutico. Si persisten masas residuales fuera del testículo se deben resecarse en su totalidad, ya que puede haber tumor viable o neoplasia degenerada (teratoma). La supervivencia libre de enfermedad a cinco años es de 90 por ciento.

Estadio C

Se trata con quimioterapia, como régimen de Einhorn, que es muy efectivo para el tumor no seminomatoso de testículo. La resección quirúrgica (linfadenectomía retroperitoneal) está indicada si hay tumor retroperitoneal residual, igual que en el estadio B; pero además se requiere quimioterapia con cisplatino, etopósido, bleomicina e ifosfamida. En estos casos, para lograr la supervivencia (de sólo 55 a 80% a cinco años) se requiere quimioterapia, resección quirúrgica y quimioterapia de rescate.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Son neoplasias raras que se desarrollan a partir de los elementos mayores del estroma testicular, las células de Leydig y Sertoli; suelen ser benignas, pero en cerca de 10% de los casos son malignas y dan metástasis a través de linfáticos regionales. Los tumores de células de Sertoli y Leydig pueden secretar varias hormonas esteroideas, principalmente andrógenos o estrógenos, que tienden a causar virilización o feminización, respectivamente.

En casi 30% de pacientes con tumores de células no germinales hay ginecomastia. Los niños pueden presentar seudopubertad precoz isosexual (virilizante) o heterosexual (feminizante). El tratamiento es la orquiectomía.

TUMORES SECUNDARIOS DE TESTÍCULO

Los tumores secundarios de testículo son raros. El más común es el linfoma, sobre todo en sujetos mayores de 50 años de edad; comprende 5% de los tumores testiculares.

El linfoma testicular puede observarse en tres situaciones clínicas: *a)* como manifestación tardía de un linfoma muy diseminado; *b)* como presentación inicial de enfermedad neoplásica oculta, y *c)* como enfermedad primaria extranodal. La realización de orquiectomía y el pronóstico dependen del estadio del linfoma.

Las metástasis a testículo son raras; la más común es de cáncer de próstata, seguida de cáncer de pulmón y tracto gastrointestinal, melanoma y cáncer de riñón.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Drice BA, Slepheherd AF, Peters NH. 12 years review of testicular treatment by the army medical services. *J Radiol Arm Med Corps* 1993;139(3):89.
- Ruth BJ, Nichol CR (ed). Testicular cancer. *Semin Oncol* 1992;19:1.
- Villareal Valenio A, Braudo de Rueda A. cancer of the testis. Review 1987-1991. *Arch Esp Urol* 1993;46(8):689.

325 ■ cancer metastásico de origen primario desconocido

Manuel A. Soto Hernández

INTRODUCCIÓN

Uno de los retos que puede enfrentar el médico internista es el estudio del paciente con cáncer metastásico de origen primario desconocido, procedimiento que puede ser muy complejo, costoso y molesto, y en el que deben considerarse siempre la calidad de vida y el costo-beneficio de las medidas diagnósticas y terapéuticas.

Los pacientes con este síndrome suelen presentarse con escasas o múltiples metástasis de predominio en hígado, pulmón, huesos y ganglios linfáticos, y a menudo con mal estado general. La mayoría son mayores de 60 años de edad.

Los criterios para sospechar este síndrome son: *a)* biopsia que comprueba o confirma malignidad; *b)* historia clínica que no permite identificar el cáncer primario y estudios auxiliares que incluyen radiografía de tórax, tomografía axial computada de pelvis y abdomen, citometría hemática, química sanguínea, mamografía, gonadotropina coriónica (en mujeres), alfa-fetoproteína y antígeno prostático (en varones); *c)* estudio histológico que informa malignidad pero que no puede precisar el sitio anatómico de origen, y *d)* estudios diagnósticos adicionales que pueden ser negativos o no confirmar el cáncer primario.

Se estima que 10 a 15 % de los tumores malignos pertenecen a este grupo de neoplasias. La necropsia permite identificar el cáncer primario en 30 a 82% de los casos; se supone que el criterio primario suele ser demasiado pequeño para diagnosticarlo con los procedimientos habituales.

Los criterios para sospechar este síndrome consisten en biopsia que compruebe o confirme malignidad; historia clínica que no permita identificar el cáncer primario; estudios auxiliares que incluyan radiografía de tórax, tomografía axial computada de pelvis y abdomen, citometría hemática, química sanguínea, mamografía, gonadotropina coriónica (en mujeres), alfa-fetoproteína y antígeno prostático (en varones); estudio histológico que informe malignidad pero que no pueda precisar el sitio anatómico de origen; estudios diagnósticos adicionales, que pueden ser negativos o no confirmar el cáncer primario.

Se considera que el comportamiento biológico de estos tumores les confiere un desarrollo clonal característico con predominio de células malignas, así como fenotipo y genotipo que les permiten producir metástasis sin crecimiento local importante. Se han encontrado anormalidades en los cariotipos, con alteraciones en el brazo corto del cromosoma 1, así como translocaciones y duplicaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dependen del número de órganos afectados. Los sitios más comunes son ganglios linfáticos, pulmones, huesos e hígado; les siguen en frecuencia cerebro, pleura, peritoneo, pericardio, suprarrenales, tubo digestivo, próstata, útero y testículos.

Las manifestaciones son diversas. Entre las más frecuentes están anorexia, pérdida de peso, fatiga, dolor abdominal y hemorragias, masas subcutáneas, linfadenopatías y aumento de volumen abdominal. Debe hacerse historia clínica completa de todos los pacientes, así como exploración física muy detallada que incluya tacto rectal y vaginal; además, deben ordenarse citometría hemática y química sanguínea, radiografía de tórax y tomografía de abdomen.

El diagnóstico de cáncer metastásico se sospecha desde la evaluación clínica inicial. El paso siguiente es la toma de biopsia, por lo general mediante aspiración con aguja fina, para obtener información histopatológica que permita decidir otro tipo de estudios.

EVALUACIÓN PATOLÓGICA

Se realiza mediante estudios de microscopia de luz y otros procedimientos, como inmunohistología, citometría de flujo, ultraestructura citogenética, análisis de receptores y estudios de biología molecular (algunos son inaccesibles en la mayor parte de las unidades hospitalarias de México) (cuadro 325-1).

BÚSQUEDA DEL TUMOR PRIMARIO

Una vez que se ha establecido el diagnóstico patológico es necesario efectuar evaluación clínica con base en el sitio de la metástasis y el diagnóstico histológico. Los estudios radiológicos y endoscópicos son útiles en pacientes con evidencia de tumor pulmonar o mediastínico; sin embargo, cuando se abusa de este tipo de estudios pueden ser improductivos o engañosos.

Es necesario evaluar en forma exhaustiva a pacientes con adenocarcinomas que puedan responder a la terapéutica, como los de mama, ovario y próstata, aunque es poco frecuente que estas neoplasias presenten la evolución clásica de un tumor primario desconocido. En mujeres con metástasis a ganglios linfáticos axilares es necesario realizar mastografía u otros estudios especializados, como medición de receptores para estrógeno y progesterona. Las mujeres con carcinomatosis peritoneal pueden tener cáncer de ovario y requerir laparotomía exploradora. A varones con metástasis osteoblásticas se les debe medir el antígeno prostático ante la sospecha de cáncer de próstata.

En mujeres con metástasis a ganglios linfáticos axilares es necesario realizar mastografía u otros estudios especializados, como medición de receptores para estrógeno y progesterona

Cuadro 325-1. Frecuencia histológica de cáncer metastásico de origen primario desconocido según la técnica utilizada

Microscopia de luz		Estudios histopatológicos especializados	
Adenocarcinoma, 60%		Subgrupo específico, 6 %	Subgrupo no específico, 54%,
Carcinoma mal diferenciado y adenocarcinoma mal diferenciado, 30%	Linfoma, melanoma y sarcoma, 3%	Carcinoma específico, 1%	Carcinoma, adenocarcinoma poco diferenciado, 26%.
Neoplasia maligna mal diferenciada, 5%	Linfoma, 3%	Carcinoma, melanoma y adenoma mal diferenciado, 1 %	Sarcoma y otros, 1%
Carcinoma escamoso, 5%		Subgrupo específico, 4%	Subgrupo no específico, 1%

En enfermos con cancer de células escamosas se pueden encontrar metástasis en ganglios cervicales y supraclaviculares; cuando los ganglios cervicales son superiores o medios se debe sospechar tumor primario en cabeza o cuello. En estos casos se requiere visualización directa de orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe y cartilago superior, así como toma de biopsia de las áreas sospechosas.

El cancer pulmonar también puede ocasionar metástasis a ganglios linfáticos claviculares y supraclaviculares; se debe efectuar broncoscopia aunque la radiografía de tórax sea negativa. Es poco común que el carcinoma escamoso invada ganglios inguinales; cuando esto ocurre, el tumor primario puede estar en la región perineal o anorrectal, y están indicadas la anoscopia y la colposcopia.

Algunas pacientes con carcinoma en vulva, cuello uterino, vagina, periné o ano que hace metástasis a ganglios inguinales pueden curarse. Los sujetos jóvenes con adenocarcinomas bien diferenciados cursan con metástasis a mediastino, retroperitoneo o ganglios linfáticos periféricos. Se solicita determinación de marcadores tumorales, como alfa-fetoproteína y antígeno carcinoembrionario cuando hay sospecha de tumor que ocasione su incremento.

Cuando los ganglios cervicales son superiores o medios se debe sospechar tumor primario en cabeza o cuello. En estos casos se requiere visualización directa de orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe y cartilago superior, así como toma de biopsia de las áreas sospechosas

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con este tipo de cancer no responde al tratamiento, por lo que sólo reciben medidas generales de apoyo. Una minoría, sin embargo, puede recibir terapéutica paliativa, y muy pocos son candidatos a tratamiento curativo.

El uso de las técnicas actuales de histopatología y el avance en el conocimiento de la biología molecular de estos tumores y en los procedimientos diagnósticos permitirán en el futuro ofrecer mejores alternativas.

Para elegir el manejo óptimo de estos pacientes se requiere estrecha comunicación entre el internista y el oncólogo. Deben considerarse siempre la calidad de vida y el costo-beneficio; para ello es necesaria una comunicación satisfactoria con el paciente y su familia.

Ante cualquier decisión debe privar el respeto a la bioética; p. ej., inicio de tratamiento empírico con fármacos como cisplatino o doxorubicina en adenocarcinomas bien diferenciados o moderadamente diferenciados, que pueden indicarse mediante una correcta apreciación clínica, si se consideran también sus efectos tóxicos, igual que otros fármacos, como etopósido, vinblastina, bleomicina, ciclofosfamida, mitomicina, fluorouracilo y metotrexato.

El manejo de estos pacientes es un reto para el internista, que quizá sólo pueda mitigar su dolor, consolarlos y apoyar a su familia.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Czaja R. Preferences of community physicians of cancer screening guidelines. *Ann Intern Med* 1994;120:602-8.
- Hainsworth J, Greco A. Treatment of patients with cancer of a unknown primary site. *N Engl J Med* 1993;329:1234.
- Lembersky B, Thomas L. Metastases of unknown primary site. *Med Clin N Amer* 1996;80:20.
- Mac Lean Ch. Principles of cancer screening. *Med Clin N Amer* 1996;80:10.
- Shapira D, Jarret A. The need to consider survival, outcome and expense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma. *Arch Intern Med* 1995;155:23.

Sección XXIII

Geriatría

Director de área:

Luis E. Alvarado Moctezuma

Alberto Lifshitz G.



326. GENERALIDADES <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i>	332. ABDOMEN AGUDO <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i>
327. INOTROPICOS <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i> <i>Juan A. Torres Castellón</i>	333. NEUMONÍA <i>Alberto Lifshitz C.</i>
328. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i> <i>Agustín Acevedo Patrón</i>	334. DELIRIUM Y DEMENCIA <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i>
329. DIURÉTICOS Y ANTIHIPERTENSORES <i>Alberto Lifshitz C.</i>	335. DEPRESIÓN <i>Alberto Lifshitz C.</i>
330. ANTIBIÓTICOS <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i> <i>Rosa María Cortés González</i>	336. APOYO NUTRICIO <i>Rosa María Cortés González</i> <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i>
331. ANTIARRITMICOS <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i> <i>Juan A. Torres Castellón</i>	337. MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN <i>Luis E. Alvarado Moctezuma</i>

326 ■ Generalidades

Luis E. Alvarado Moctezuma

La Sociedad Británica de Geriátría define esta especialidad como la rama de la medicina que se dedica al anciano y se ocupa no sólo del diagnóstico y tratamiento de sus enfermedades agudas y crónicas, sino también de su recuperación funcional y su reintegración a la comunidad.

El término geriátría apareció por primera vez en 1909; lo propuso en Estados Unidos Ignacio L. Nacher en su obra *Geriatrics: the Diseases of Old Age and Their Treatment*. Sin embargo, fue entre 1930 y 1935 cuando Marjorie Warren, en Inglaterra, organizó un servicio de asistencia al anciano en el West Middlesex Hospital con verdadero enfoque geriátrico.

La geriátría va relacionada con el proceso de envejecimiento, cuyo concepto, definido por Binet y Bourliere, dice: "todas las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos".

En 1904, Eli Metchnikoff expuso a la comunidad científica la teoría de la auto-intoxicación, que le valió el premio Nobel de Medicina, la cual trataba de explicar el envejecimiento. Metchnikoff introdujo el término gerontología para definir a la ciencia que estudia el proceso del envejecimiento, por lo que se le considera el padre de esa disciplina.

Después de la Segunda Guerra Mundial comenzó a desarrollarse la geriátría en casi toda Europa y en Estados Unidos, por las condiciones peculiares de la posguerra con relación a la atención del anciano. En 1946 se estableció en Inglaterra la especialidad en geriátría, y se puede decir que empezaron a proliferar desde entonces diversos modelos de atención geriátrica. También se diseñaron los objetivos de esta rama de la medicina (cuadro 326-1).

La geriátría aporta conocimientos y actitudes para la atención del anciano; entre esas contribuciones destaca la valoración geriátrica, que se considera como un conjunto de procedimientos diagnósticos para clasificar a los pacientes geriátricos, planificar su asistencia y vigilar su evolución. Esta valoración consta de cuatro partes, que son diagnóstico médico, diagnóstico mental, diagnóstico funcional y diagnóstico social. Cada diagnóstico se apoya en uno o varios instrumentos universalmente conocidos y válidos, incluso en pacientes de habla hispana (cuadro 326-2). Los objetivos de esta valoración

Geriátría es la rama de la medicina que se dedica al anciano y se ocupa no sólo del diagnóstico y tratamiento de sus enfermedades agudas y crónicas, sino también de su recuperación funcional y su reintegración a la comunidad

La gerontología es la rama de la ciencia que estudia el proceso del envejecimiento

Cuadro 326-1. Objetivos de la geriátría

-
- Valorar todas las necesidades de todos los ancianos y con los recursos existentes proporcionarles asistencia integral de acuerdo con las prioridades
 - Movilizar todos los recursos posibles para mantener en la familia y la comunidad al mayor número posible de ancianos con calidad de vida digna
 - Asistir a los ancianos con enfermedades crónicas e inválidos mediante asistencia continua en el domicilio, el hospital de día, etc., nunca en grandes hospitales de enfermos crónicos
 - Enseñar y formar de manera continua especialistas, médicos familiares y personal paramédico
 - Promover la investigación clínica, social y biológica
-

Cuadro 326-2. Valoración geriátrica

<i>Diagnóstico</i>	<i>Instrumentos</i>
Médico	Historia clínica
Mental	Test de Pfeiffer
	Test de Yessavage
	Minexamen de Folstein (MMSE)
Funcional	Índice de Katz o Barthel
	Índice de Lawton
Social	Valoración familiar
	Valoración económica
	Valoración de tiempo libre-ocio
	Valoración de redes de apoyo

se muestran en el cuadro 326-3; la destreza en su manejo contribuye a la atención integral del adulto mayor.

En México, como en otros países de América Latina, el médico internista y el médico familiar han dirigido la atención de los pacientes ancianos con enfoque geriátrico; los primeros por su profundidad de conocimiento y destreza para identificar peculiaridades, y los segundos por su enfoque extenso, preventivo y de interrelación con la familia y la comunidad.

En México se reconocieron, desde 1990, dos circunstancias que obligan a reconsiderar la geriatría: la transición demográfica y la transición epidemiológica. La primera se traduce en aumento de la población envejecida y disminución de la fecundidad, así como en reducción de la mortalidad general; algunos aspectos de esta transición se muestran en el cuadro 326-4, en el que destaca la proyección demográfica para los próximos 50 años, con 35 713 967 adultos mayores. La transición epidemiológica se caracteriza por un cambio en las causas de mortalidad, y comienzan a ocupar los primeros sitios enfermedades cronicodegenerativas como cardiopatía isquémica, cáncer, diabetes, etc., que desplazan a las diarreas, tuberculosis, infección de vías respiratorias y otras (cuadro 326-5).

De lo anterior se desprenden algunas premisas importantes:

El internista y todos los médicos clínicos deben tener un conocimiento básico del proceso de envejecimiento de cada uno de los órganos, aparatos y sistemas del organismo, para identificar y atender las enfermedades que los afectan por la acción del tiempo

Los tratamientos farmacológicos deben ajustarse a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos del proceso de envejecimiento para evitar efectos adversos graves e intoxicaciones

- El internista y todos los médicos clínicos deben tener un conocimiento básico del proceso de envejecimiento de cada uno de los órganos, aparatos y sistemas del organismo, para identificar y atender las enfermedades que los afectan por la acción del tiempo.
- Todos los médicos clínicos deben comprender que las enfermedades que afectan a los adultos mayores tienen manifestaciones clínicas muy peculiares o atípicas, para evitar la demora diagnóstica y terapéutica.
- Los tratamientos farmacológicos, cuando sea necesario administrarlos, deben ajustarse a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos del proceso de envejecimiento, para evitar efectos adversos graves e intoxicaciones.
- La ciencia médica interactúa con las ciencias sociales para atender en forma integral a los ancianos; se ha demostrado que la atención geriátrica y gerontológica es necesaria en esta población, ya que con frecuencia la problemática social origina la alteración biológica.

Cuadro 326-3. Objetivos de la valoración geriátrica

- Identificar la situación basal integral
- Mejorar la precisión diagnóstica
- Evaluar la repercusión funcional de la enfermedad
- Deslindar los problemas médicos de los sociales
- Ofrecer el tratamiento y la asistencia más adecuados
- Mejorar el uso de los servicios médicos y sociales

Cuadro 326-4. Evolución de la población de 60 años y más de edad en México (1950-2050)

Años	Absolutos	Relativos
1950	1 419 683	5.5
1970	2 709 238	5.6
1990	4 988 158	6.1
1995	5 774 485	6.3
2000	6 843 969	6.9
2010	9 807 640	8.6
2030	21 267 900	15.7
2050	35 713 967	24.3

Fuentes: INEGI, 1990; Conapo, junio de 1994.

Cuadro 326-5. Cinco principales causas de mortalidad en personas de 65 años y más de edad en 1996

Orden	Causa
1	Enfermedades del corazón
2	Tumores malignos
3	Diabetes mellitus
4	Enfermedad cerebrovascular
5	Neumonía e influenza

Fuente: INEGI, 1996.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Birren J. History of gerontology *En*: Birren J (ed). *Encyclopedia of Gerontology*. California: Academic Press. 1996:655.
- Borges YA. Transición demográfica en México, situación de la población anciana. *Epidemiología* 1993;8(6): 81.
- González MJJ, Salgado AA. Valoración geriátrica, atención interdisciplinaria y adecuada asistencia al anciano en el hospital general. *Todo Hospital* 1994;106:19.
- Guillen LLF. Biología del envejecimiento *En*: Salgado AA, Guillen LLF (ed). *Tratado de Geriatria y Asistencia Geriátrica*. España: Salvat Editores, 1986:3.
- Salgado AA. Geriatria, especialidad médica. *En*: Salgado AA, Guillen LLF (ed). *Manual de Geriatria*. 2a. ed. España: Masson, 1994;31.

327 ■ Inotrópicos

Luis E. Alvarado Moctezuma
Juan A. Torres Castelón

INTRODUCCIÓN

Los primeros cinco capítulos de esta sección tienen como objetivo revisar los fármacos que se administran con mayor frecuencia a los adultos mayores. Por ello se analizarán primero los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que sufre el organismo del anciano, a manera de conocimiento básico para la comprensión de estos temas (cuadro 327-1).

Cuadro 327-1. Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con el envejecimiento

- a. *Absorción.* Aumento del pH gástrico
 - Disminución de la superficie de absorción
 - Disminución del flujo sanguíneo esplénico
 - Disminución de la motilidad gastrointestinal
- b. *Distribución.* Disminución de la frecuencia cardíaca
 - Disminución del agua corporal total
 - Disminución de la albúmina sérica
 - Aumento de ácido alfa-1-glucoproteína**
 - Aumento de la grasa corporal
- c. *Metabolismo.* Disminución de la masa hepática
 - Disminución del flujo sanguíneo hepático
- d. *Excreción.* Disminución del flujo sanguíneo renal
 - Disminución de la filtración glomerular
 - Disminución de la secreción tubular
- e. *Receptores.* Disminución de la sensibilidad de la función colinérgica y dopaminérgica

La digital es todavía el tratamiento preferido para la frecuencia cardíaca y la fibrilación auricular con frecuencia ventricular rápida, no sólo en el anciano sino en población general

La digoxina es, sin duda, el fármaco con acción inotrópica que más se utiliza en la población anciana. Es importante recordar que tiene otras acciones sobre el corazón, entre las que destaca reducir la velocidad de conducción, lo que prolonga el periodo refractario del nodo auriculoventricular, además de reducir la frecuencia cardíaca al disminuir la frecuencia ventricular.

Aunque últimamente se ha cuestionado su uso, aún es el tratamiento de elección para insuficiencia cardíaca. También se utiliza en el tratamiento de ciertas arritmias, aunque, de manera paradójica, su toxicidad también se puede expresar como arritmia.

Hay varias cuestiones que hacen del uso de la digoxina un tema geriátrico:

1. El uso de este fármaco es muy común en ancianos, ya que la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular son más frecuentes en este grupo de edad.
2. Los médicos no suelen profundizar en el conocimiento del mecanismo farmacocinético de esta sustancia en el organismo envejecido.
3. No suele ajustarse la dosis de este fármaco a la función renal del anciano.
4. Es frecuente la intoxicación por este fármaco, y es causa común de hospitalización.

A pesar de su antigüedad, la digital es todavía un tratamiento preferido para la frecuencia cardíaca y la fibrilación auricular con frecuencia ventricular rápida, no sólo en el anciano sino en la población general. El adulto mayor tiene más frecuencia de enfermedades coexistentes que requieren el uso de varios medicamentos, por lo que es necesario considerar los efectos de los otros trastornos y las otras terapéuticas sobre el efecto de la digital. Además, se trata de un medicamento de uso delicado, y las limitaciones físicas o sociales del anciano pueden influir en el seguimiento correcto de la prescripción e influir en su aparente perfil de toxicidad y eficacia.

Por el simple proceso de envejecimiento, la dosis recomendada en el anciano es la mitad de la que se utiliza en el adulto. Esto se debe a que en el anciano la vida media de la digoxina se alarga hasta 69 horas, la depuración corporal total disminuye hasta 0.8 ml/min/kg y el miocardio envejecido tiene mayor sensibilidad a este fármaco (cuadro 327-2).

La dosis recomendada en el anciano es, por el simple proceso de envejecimiento, la mitad de la que se utiliza en el adulto

Cuadro 327-2. Algunas variables farmacocinéticas de la digital en el anciano, en comparación con el joven

Variable	Anciano	joven
Biodisponibilidad absoluta	76%	84%
Volumen de distribución	194 L	339 L
Fijación de albúmina	Indeterminada	25 ± 4.5%
Vida media de eliminación	69 horas	38 horas
Depuración total del organismo	0.8 ml/min/kg	1.7 ml/min/kg

Se menciona digitalización lenta cuando se utiliza digoxina oral en dosis de 0.125 mg (media tableta) por día durante 10 a 12 días. La dosis de mantenimiento se puede calcular con base en la depuración de creatinina o los niveles séricos del fármaco, que no deben exceder de 1.0 ng/100 ml. No es raro que la dosis de mantenimiento tenga que ser de 0.125 mg en días alternos. En la digitalización rápida intravenosa del anciano es necesario cuidar que la dosis total en 24 horas no rebase 0.75 mg, en tanto que en la digitalización oral el límite es de 1.0 miligramo.

Como no puede compararse la función renal del anciano con la del individuo joven, a veces es necesario calcular la depuración de creatinina para ajustar la dosis de digitálicos (y, por supuesto, también de otros medicamentos). Cuando la recolección de orina de 24 horas es difícil o poco confiable, se puede calcular a partir de la creatinina sérica mediante la fórmula de Cockcroft y Gault (en mujeres, el resultado se multiplica por 0.85):

$$\text{Depuración de creatinina} = \frac{140 - \text{edad (en años)} \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica}}$$

Esta fórmula ha demostrado utilidad en pacientes geriátricos, ya que tiene buena correlación, sensibilidad y especificidad con respecto al estándar de oro, que es la depuración de creatinina en orina de 24 horas.

La larga experiencia con el uso de digital en pacientes ancianos no ha impedido que recientemente se haya cuestionado su empleo. La digital es sin duda útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca grave, aguda o crónica, y en pacientes con insuficiencia cardíaca leve y ritmo sinusal. Aunque la respuesta inotrópica a los glucósidos cardíacos puede disminuir conforme avanza la edad del paciente, los efectos tóxicos (por lo general a causa de valores plasmáticos altos) no se reducen. Por fortuna, en la actualidad una serie de medicamentos adicionales pueden coadyuvar en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca del anciano, como vasodilatadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Es importante recordar que el ejercicio reduce la concentración de digoxina sérica, ya que hay mayor utilización de esta sustancia por el tejido muscular.

Como no puede compararse la función renal del anciano con la del individuo joven, a veces es necesario calcular la depuración de creatinina para ajustar la dosis de digitálicos

DOPAMINA Y DOBUTAMINA

La dopamina y la dobutamina son otros inotrópicos potentes cuyas indicaciones no difieren en el anciano y la población general. Se utilizan sobre todo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca grave o refractaria y el edema pulmonar agudo, en particular en la cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria. Las reglas para la administración intravenosa de estos fármacos en el anciano son las mismas que en todos los pacientes.

Aunque de manera estricta no son inotrópicos, en los últimos 15 años se ha propuesto que los agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II son valiosos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, sobre todo en ancianos, no tanto como fármacos únicos sino en combinación. La dosis acostumbrada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es relativamente baja, por lo que su utilización en ancianos no parece tener mayores inconvenientes.

La dopamina y la dobutamina son otros inotrópicos potentes cuyas indicaciones no difieren en el anciano y la población general

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bressler R. Adverse drug reactions. En: Bressler R (ed). *Geriatric Pharmacology*. New York: McGraw-Hill, 1993:41.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31.
- De Santularia HSP, Alvarado MLE. Depuración de creatinina en pacientes geriátricos. Cálculo mediante fórmula de Cockcroft y Gault. *Rev Méd IMSS* 1998;36(II):35-38.
- Guyat GH, Sullivan MJ, Fallen EL, et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;61:371.
- Lee DC, Johnson RA, Bingham JB, et al. Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxine vs. placebo. *N Engl J Med* 1982;306:124.

- Luchi RJ, Taffet GE, Teasdale TA.** Congestive heart in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1995;39:810.
- Lye M.** Chronic cardiac failure in the elderly. *En: Brocklehurst JC, Tallis RC, Filli HM (ed). Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 4th ed.* Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992;194.
- Nolan PE, Moradian AD.** Digoxin. *En: Bressler R (ed). Geriatric Pharmacology.* New York: McGraw-Hill, 1993:151.
- Wei JY.** Disorders of the heart. *En: Hazzard W, Bierman E, Blass J, et al (ed). Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 3rd ed.* New York: McGraw-Hill, 1994;529.

328 ■ Antiinflamatorios no esteroideos

*Luis E. Alvarado Moctezuma
Agustín Acevedo Patrón*

DEFINICIÓN E IMPORTANCIA

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) son los medicamentos que más se prescriben en el mundo. Sus efectos tóxicos, que se expresan de manera particular en la mucosa gástrica y duodenal, así como la función renal, limitan su capacidad analgésica y antiinflamatoria

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) son los medicamentos que más se prescriben en el mundo. En un solo año los ingirieron 30 millones de personas, y se calcula que 20% de los ancianos, al menos en Estados Unidos, recibe este tipo de fármacos, sobre todo por enfermedad articular degenerativa u otros trastornos dolorosos del sistema musculoesquelético. Sus efectos tóxicos, que se expresan de manera particular en la mucosa gástrica y duodenal, así como la función renal, limitan su capacidad analgésica y antiinflamatoria; estos efectos adversos se manifiestan más en ancianos que en individuos jóvenes por la disminución de factores defensivos de la mucosa gástrica, la reducción de valores sanguíneos de proteínas a las que se unen estos medicamentos y la disminución del flujo sanguíneo hepático, características comunes en estos pacientes (cuadro 328-1).

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de los AINE sobre el estómago se pueden manifestar como dispepsia, dolor abdominal, úlcera, hemorragia o perforación; pueden producir también nefropatía

Cuadro 328-1. Características de los principales antiinflamatorios no esteroideos

Fármacos	Dosis (mg)	Dosis diaria	Vida media (horas)
Diclofenaco	75 a 200	2 a 4	1.25
Ibuprofén	800 a 3 600	3 a 4	1.7
Indometacina	75 a 200	3	4.5
Ketoprofeno	150 a 300	3 a 4	1.7
Naproxén	500 a 1 500	2	13
Piroxicam	10 a 20	1	36
Sulindac	300 a 400	2	16

Cuadro 328-2. Efectos adversos más comunes de los antiinflamatorios no esteroideos

<i>Sistema</i>	<i>Efectos adversos</i>
Gastrointestinal	Gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia de tubo digestivo alto, perforación intestinal
Renal	Insuficiencia renal aguda y crónica, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, hiperpotasemia, hiponatremia, dolor agudo en fosa renal
Hepático	Hepatitis aguda y crónica
Hematológico	Neutropenia, anemia aplásica

intersticial, insuficiencia renal aguda o crónica, retención de sodio, trastorno de la hemostasia, lesiones hepáticas y neutropenia. Además, las interacciones riesgosas de estos medicamentos adquieren mayor significado en ancianos, ya que en ellos es más frecuente la necesidad de utilizar varios fármacos de manera simultánea (cuadro 328-2).

INTERACCIONES

Entre las interacciones más importantes de los AINE se encuentra la de incrementar el efecto de anticoagulantes e hipoglucemiantes, y favorecer la intoxicación digitálica y por aminoglucósidos.

Aunque los efectos farmacológicos (antiinflamatorios) y tóxicos de los AINE parecen relacionarse con su capacidad para impedir la síntesis de prostaglandinas mediante bloqueo de la ciclooxigenasa (COX), el reciente descubrimiento de dos isoenzimas, COX-1 y COX-2, permite separar ambos efectos: en tanto que el antiinflamatorio se relaciona con inhibición de COX-2, el tóxico se debe al parecer a inhibición de COX-1. Conforme avanza el desarrollo de fármacos inhibidores selectivos de COX-2, como celecoxib y rofecoxib, se han podido aprovechar las ventajas de estos medicamentos y eliminar los riesgos. Por lo pronto, se sabe que algunos AINE pueden inhibir mejor COX-2, en tanto que otros son más eficaces para COX-1: la aspirina al parecer bloquea más o menos en forma equivalente ambas isoenzimas, la indometacina inhibe más COX-1, y el ibuprofén y el meloxicam son más selectivos de COX-2.

Al margen de la selección del fármaco, conviene reconsiderar siempre la indicación, ya que puede elegirse un medicamento menos riesgoso si sólo se requiere el efecto analgésico y no el antiinflamatorio. También conviene valorar la utilidad de formas alternativas de terapéutica, como medicina física, y en todo caso restringir los AINE a la menor dosis posible y por el menor tiempo.

En el cuadro 328-3 se muestran algunas indicaciones para el uso de AINE.

Al margen de la selección del fármaco, conviene reconsiderar siempre la indicación, ya que puede elegirse un medicamento menos riesgoso si sólo se requiere el efecto analgésico y no el antiinflamatorio

Cuadro 328-3. Algunas indicaciones para el uso de AINE en el anciano

<i>Trastorno</i>	<i>AINE sugerido</i>
Insuficiencia cardíaca	Usar un AINE con baja retención de sodio. No emplear indometacina ni fenilbutazona
Enfermedad acidopéptica	Salicilato con capa entérica y al mismo tiempo inhibidor H2 y misoprostol
Diarrea	Sulindac
Insuficiencia renal crónica	No emplear salicilatos. Pueden usarse sulindac y fármacos con metabolismo hepático no renal
Sangrado	No emplear salicilatos
Cirugía	No emplear salicilatos. Usar otros AINES de vida media corta
Asma	No emplear salicilatos. Prescribir otro AINE

LECTURAS RECOMENDADAS

- Barr JO. Conservative pain management of the older patient. *En*: Guccione AA (ed). *Geriatric Physical Therapy*. St Louis: Mosby Year Book, 1993;283.
- Beck LH. Aging changes in renal function. *En*: Hazzard W, Bierman E, Blass J, et al (ed). *Principies of Geriatric Medicine and Gerontology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1994;620.
- Carson JL, Strom BL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *En*: Hazzard W, Bierman E, Blass J, et al (ed). *Principies of Geriatric Medicine and Gerontology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1994;947.
- Gall EP, Highbee M. Pharmacological therapy in rheumatic diseases. *En*: Bressler R (ed). *Geriatric Pharmacology*. New York: McGraw-Hill, 1993;467.
- Paulis HE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *En*: Kelley WN (ed). *Textbook of Rheumatology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991;765.
- Swartz JB. Clinical pharmacology. *En*: Hazzard W, Bierman E, Blass J, et al (ed). *Principies of Geriatric Medicine and Gerontology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1994;259-66.

329 ■ Diuréticos y antihipertensores

Alberto Lifshitz G.

DEFINICIÓN E IMPORTANCIA

Aunque usar diuréticos implica aumentar por medios farmacológicos el flujo urinario, la mayor parte de estos fármacos son sobre todo natriuréticos y de manera secundaria cloruréticos; por otro lado, pueden alterar la excreción urinaria de otros cationes y aniones (potasio, hidrogeniones, calcio, magnesio, bicarbonato, fosfato), y además la de ácido úrico. Todas estas circunstancias, que deben tomarse en cuenta cuando se prescribe un diurético, son aún más críticas con el frágil equilibrio del anciano.

INDICACIONES

En el anciano, cuya nutrición se encuentra a menudo alterada, la restricción dietaria de sal puede propiciar menor ingestión de alimentos

Como el principal determinante del volumen de líquido extracelular es el cloruro de sodio, las indicaciones de los diuréticos se relacionan de manera fundamental con la necesidad de disminuir ese volumen mediante la reducción de cloruro de sodio en el cuerpo. Ese mismo propósito puede lograrse si se reduce el consumo de cloruro de sodio, pero el paciente no siempre acepta bien esta situación, y en el anciano (cuya nutrición se encuentra a menudo alterada), la restricción dietaria de sal puede propiciar menor ingestión de alimentos.

Las dosis, al menos las iniciales, deben ser más pequeñas que en individuos de menor edad, aunque en éstos la tendencia actual también es utilizar dosis bajas, sobre todo para el tratamiento de la hipertensión arterial

Los ancianos suelen tener niveles plasmáticos de renina más bajos que los jóvenes, tanto en reposo como en respuesta a cambios de posición o de volumen; por ello pueden tener mejor reacción a los diuréticos, en especial cuando se utilizan como antihipertensores. Esto implica que las dosis, al menos las iniciales, deben ser más pequeñas que en individuos de menor edad, aunque en éstos la tendencia actual también es utilizar dosis bajas, sobre todo para el tratamiento de la hipertensión arterial. De hecho, los diuréticos son una alternativa muy valiosa para el tratamiento de la hipertensión en el anciano, tanto la sistólica como la diastólica, pero siempre empleados en dosis muy bajas, llamadas subdiuréticas (cuadro 329-1).

Cuadro 329-1. Dosis de diuréticos recomendadas en hipertensión del anciano

<i>Medicamento</i>	<i>Dosis</i>
Hidroclorotiazida	12.5 mg/día. No exceder 25 mg
Clortalidona	12.5 mg/día. No exceder 25 mg

Como las tiazidas además retienen calcio, pueden tener una ventaja adicional en el tratamiento de la osteoporosis senil. Los diuréticos más potentes, como furosemida, no están indicados en el tratamiento de la hipertensión del anciano; su uso se restringe a la insuficiencia cardíaca grave y la insuficiencia renal.

EFECTOS ADVERSOS

En todos los pacientes que reciben diuréticos hay que vigilar posibles complicaciones, pero en el anciano se deben redoblar precauciones. Los diuréticos pueden precipitar crisis de gota, desenmascarar diabetes mellitus o generar hiponatremia; esta última propicia confusión o delirium que se relacionan con otros estados propios del anciano, como depresión y desnutrición, y además puede originar daños neurológicos, ya sea en forma directa o al intentar su corrección. En pacientes con función vesical anormal, los diuréticos pueden precipitar incontinencia y se incluyen entre las causas relacionadas con síncope en el anciano.

En pacientes con función vesical anormal, los diuréticos pueden precipitar incontinencia

USOS PARTICULARES

El Consenso Nacional de Hipertensión Arterial considera que, con algunas adecuaciones, las reglas generales del tratamiento antihipertensivo pueden aplicarse en ancianos, en especial cuando no sufren enfermedades intercurrentes; también señala que es más difícil modificar estilos de vida que en pacientes jóvenes, y que el control dietético de la hipertensión es mucho más delicado. Además de diuréticos, se pueden utilizar bloqueadores beta-adrenérgicos en dosis menores, aunque los diuréticos parecen tener ventajas en pacientes de edad avanzada para prevenir enfermedad vascular cerebral. Por su efecto adicional sobre la hiperplasia prostática, los bloqueadores alfa podrían constituir una alternativa aceptable para los ancianos; sin embargo, la hipotensión postural, el llamado fenómeno de la primera dosis y la taquifilaxia limitan su empleo. Los antagonistas del calcio son muy útiles cuando la hipertensión se acompaña de insuficiencia coronaria; sin embargo, es necesario considerar que algunos pueden ocasionar depresión de la función cardíaca y bradicardia, estreñimiento y cuadros que simulan abdomen agudo. Los inhibidores de la ECA son particularmente útiles cuando la hipertensión se vincula con insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus o daño renal.

Las reglas generales del tratamiento antihipertensor pueden aplicarse en ancianos, en especial cuando no sufren enfermedades intercurrentes

LECTURAS RECOMENDADAS

- Asociación Nacional de Cardiólogos de México. Primer Consenso Nacional de Hipertensión Arterial. *Rev Mex Cardiol* 1995;6(S):S38.
- Jones WN, Fagan TC. Hipertensión. *En*: Bressler R (ed). *Geriatric Pharmacology*. New York: McGraw-Hill, 1993:79.
- MRC Working Parting. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults; principal results. *Brit Med J* 1992;304-5.
- Woodhouse KW, Wynne HA. The pharmacology of aging. *En*: Brocklehurst JC, Tallis RC, Fillit HM (ed). *Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992;129:42.

330 ■ Antibióticos

Luis E. Alvarado Moctezuma
Rosa María Cortés González

INTRODUCCIÓN

En términos generales, los antibióticos que se utilizan en ancianos o adultos mayores son los mismos que se emplean para la población general. Las indicaciones para su uso tampoco difieren en este grupo de edad; sin embargo, conviene hacer algunas recomendaciones sobre el empleo de estos fármacos en organismos envejecidos (cuadros 330-1 y 330-2).

La acción del tiempo produce en los organismos una serie de cambios anatómicos y funcionales que deben conocerse para ajustar la selección y dosificación de antimicrobianos sobre la base de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Además, las condiciones del anciano son diferentes a las de otros grupos de edad, como presencia de enfermedades múltiples, uso simultáneo de medicamentos, desnutrición, trastornos circulatorios y dificultad para la evaluación clínica a fin de identificar bacteriemia. Todo esto obliga, más que a la adopción de reglas generales, a individualizar cada caso con mayor énfasis que en individuos de menor edad.

Una limitante frecuente del uso de antimicrobianos en el adulto mayor es la dificultad para obtener muestras de material adecuadas para el diagnóstico etiológico de la infección. El anciano a menudo tiene dificultad para expectorar; no siempre es fácil obtener una muestra adecuada de orina para cultivo en estos pacientes, y los procedimientos invasivos como paracentesis o toracocentesis pueden resultar demasiado agresivos para un organismo frágil, además de que no siempre se logra la aceptación y colaboración del enfermo para efectuarlos. Si en muchas circunstancias es aceptable elegir el antimicrobiano sin contar con resultados de estudios bacteriológicos, esto (que se conoce como "tratamiento empírico" de la infección) es muy frecuente en el anciano; por ello el médico que lo atiende debe reconocer las manifestaciones clínicas sutiles y atípicas de un proceso infeccioso que amenaza la vida, sobre todo porque el tratamiento empírico se sustenta en características clínicas más que microbiológicas, en estadísticas bacteriológicas que permiten estudiar las probabilidades de cierto diagnóstico etiológico y en estadísticas de sensibilidad de los gérmenes a los antimicrobianos.

Los sitios más comunes de infección en ancianos son vías urinarias y respiratorias, cavidad peritoneal (sepsis abdominal), piel y tejidos blandos. La elección de antimicrobianos se basa en los gérmenes que de manera habitual causan infección en estos sitios. En general, los gérmenes que se aíslan con mayor frecuencia son estos: en infecciones de vías urinarias no complicadas, *Escherichia coli*; en infecciones de vías respiratorias, *Streptococcus pneumoniae* y gramnegativos; en sepsis abdominal, gramnegativos y anaerobios, y en piel y tejidos blandos, especies de *Staphylococcus*. Este conocimiento epidemiológico orienta el diagnóstico etiológico y la elección "empírica" del antimicrobiano, sobre todo en casos de infección urinaria y respiratoria, que son las principales causas de bacteriemia.

Los sitios más comunes de infección en ancianos son vías urinarias y respiratorias, cavidad peritoneal (sepsis abdominal), piel y tejidos blandos

Cuadro 330-1. Peculiaridades del anciano en relación con el uso de antibióticos

Necesidad de ajustar la dosis y los intervalos de administración
Dificultad para hacer el diagnóstico etiológico
Problemas para administrar el fármaco

Cuadro 330-2. Recomendaciones para el uso de antibióticos en el anciano

Iniciar en forma temprana
 Elección empírica seguida de rectificación, en su caso
 Cambiar a vía oral en cuanto sea posible
 Usar aminoglucósidos sólo en casos excepcionales

FACTORES FARMACOCINETICOS

Una vez que se ha elegido el antimicrobiano, debe tomarse en cuenta su mecanismo farmacocinético para realizar los ajustes pertinentes. Aunque en el anciano se pueden modificar la absorción, la distribución y el metabolismo, suelen tener poco impacto; en cambio, la excreción está por lo general disminuida, sobre todo la que se efectúa por vía renal. Por ello hay tendencia a la acumulación de fármacos, los cuales pueden alcanzar mayores niveles sanguíneos que favorezcan sus efectos tóxicos (p. ej., en aminoglucósidos). Los valores de creatinina sérica son insuficientes para juzgar la función renal del anciano a propósito de la administración de fármacos que se eliminan por vía urinaria, por lo que es necesario determinar la depuración de creatinina.

El costo de los tratamientos antimicrobianos suele ser alto y tiene un impacto negativo en la economía de los pacientes y las instituciones, no sólo por el precio del medicamento sino por las dosis que se administran, el número de días y la necesidad de utilizarlos por vía intravenosa o de hospitalizar al paciente. Es importante mencionar que el anciano requiere dosis menores (no sólo por razones de costo, aunque sin olvidarlas), que siempre conviene aprovechar la vía oral y que hay sistemas para administrar antibióticos intravenosos en el domicilio. Los antimicrobianos de administración oral o intramuscular (p. ej., cefalosporinas y quinolonas) son buenas alternativas para el tratamiento de muchas infecciones en adultos mayores, sin necesidad de hospitalización.

La excreción de antibióticos, sobre todo por vía renal, disminuye en el anciano

El anciano requiere por lo general dosis menores de antimicrobianos. Si es posible, hay que elegir siempre la vía oral. Hay sistemas para administrar antibióticos por vía intravenosa en el hogar

INDICACIONES

Pueden hacerse las siguientes recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano en ancianos:

- Seleccionar el antimicrobiano con base en datos clínicos y estadísticos e iniciar su administración lo más temprano posible, previa toma de muestras para el diagnóstico microbiológico.
- Aunque en general ya no se recomienda el uso empírico de fármacos de "amplio espectro", en el anciano es preferible utilizarlos y vigilar que sean efectivos contra los microorganismos sospechados.
- El médico debería reconsiderar la terapéutica al conocer los resultados de los estudios microbiológicos; pero si el paciente ha evolucionado hacia la mejoría, es más prudente continuar el tratamiento empírico. En caso de que la evolución no sea totalmente favorable, los estudios de laboratorio serán la base para una segunda decisión.
- Si se inició tratamiento por vía intravenosa, deberá cambiarse la vía oral o intramuscular en cuanto las condiciones lo permitan.
- En infecciones leves o moderadas se sugiere prolongar el tratamiento de tres a siete días (en general, hasta 48 horas después de que desaparezca cualquier indicio de infección). En infecciones graves, en pacientes inmunodeprimidos o cuando la respuesta clínica se manifieste de manera tardía, conviene prolongar el uso de antimicrobianos hasta tres o cuatro días después de que desaparezca cualquier indicio de infección. Es obvio que esta regla no es aplicable a infecciones crónicas o que requieren un esquema específico, como ocurre en endocarditis, tuberculosis, osteomielitis o brucelosis.
- Es preferible evitar el uso de aminoglucósidos, que sólo estarían indicados en las siguientes situaciones:

Es preferible evitar el uso de aminoglucósidos

- a. Choque séptico en que no se haya podido identificar el agente etiológico y el riesgo de muerte sobrepase las estimaciones de daño nefrotóxico.
 - b. Infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* (p. ej., endocarditis o meningitis).
 - c. Infecciones graves por microorganismos sensibles sólo a estos fármacos (situación realmente excepcional).
 - d. Endocarditis infecciosa, para buscar el efecto sinérgico entre aminoglucósidos y beta-lactámicos.
- Si se elige un aminoglucósido, la dosis debe ajustarse a la depuración de creatinina estimada. Se puede elegir un esquema de administración única diaria.

PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES

Un aspecto fundamental del tratamiento de infecciones en el anciano es su prevención. El clínico debe considerar todas las medidas que eviten el desarrollo de infecciones de vías respiratorias y urinarias y de tejidos blandos (escaras), que son las más frecuentes en esta población

Un aspecto fundamental del tratamiento de infecciones en el anciano es su prevención. El clínico debe considerar todas las medidas que eviten el desarrollo de infecciones de vías respiratorias y urinarias, y de tejidos blandos (escaras), que son las más frecuentes en esta población, antes que la forma de tratarlas cuando se presenten. Cualquier prescripción en pacientes ancianos entraña un riesgo; sin embargo, la de antimicrobianos es aún más riesgosa: toxicidad, idiosincrasia, sobreinfección, intolerancia o ineficacia son algunas consecuencias de la administración de estos fármacos en adultos mayores.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Barnett BJ, Stephens DS. Urinary tract infection: an overview. *Am J Med Sci* 1997;314(4):245-9.
- Borrego F, Gleckman R. Principles of antibiotic prescribing in the elderly. *Drugs Aging* 1997;11(1):7-18.
- Fontanarosa PB, Kaeblerlein FJ, Gerson LW, Thomson RB. Difficulty in predicting bacteremia in elderly emergency patients. *Ann Emerg Med* 1992;21:842-8.
- Hirai AY, Ampel NM. Bacterial and viral infections. *En: Bressler R (ed). Geriatric Pharmacology*. New York: McGraw-Hill, 1993:609-41.
- Lumberg B, Nilsson, Ehle I. Pharmacokinetics of antimicrobial agents in the elderly. *Rev Infect Dis* 1987;9:250.
- Morike K, Schwab M, Klotz U. Use of aminoglycosides in elderly patients. Pharmacokinetic and clinical considerations. *Drugs Aging* 1997;10(4):259-77.
- Ragner SN. Fármacos antimicrobianos. *En: El Manual Merck de Geriatria*. Madrid: Doyma, 1992:961.
- Schwartz JB. Clinical pharmacology. *En: Hazzard W, Bierman E, Blass J, et al (ed). Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1994:259-66.
- Yoshikawa TT. Antimicrobial therapy in the elderly patient. *J Am Geriatr Soc* 1990;37:1538.
- Yoshikawa TT. Approach to the diagnosis and treatment of the infected older adult. *En: Hazzard W, Bierman E, Blass J, et al (ed). Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1994:1161.

331 ■ Antiarrítmicos

*Luis E. Al varado Moctezuma
Juan A. Torres Castellón*

INDICACIONES

La recomendación general sobre el empleo cuidadoso de medicamentos en pacientes ancianos es muy importante cuando se usan antiarrítmicos. En términos generales, las indicaciones no son muy diferentes a las de individuos más jóvenes (p. ej., las extrasíst-

toles aisladas asintomáticas y sin cardiopatía subyacente no requieren tratamiento farmacológico).

La mayor parte de las arritmias del anciano se deben a aterosclerosis y daño isquémico, ya sea del miocardio o del sistema de conducción. Una circunstancia afortunada es que varios de los medicamentos que se utilizan en adultos mayores para tratar hipertensión arterial, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca tienen efecto antiarrítmico, de tal forma que la elección del fármaco para manejar trastornos del ritmo o de la conducción puede fundamentarse en la presencia de estos trastornos adicionales o de base.

CLASIFICACIÓN

En el cuadro 331-1 se muestra la clasificación de los medicamentos antiarrítmicos. Los fármacos del grupo I deben utilizarse en ancianos sólo de manera excepcional (y siempre con mucha cautela), ya que casi todos se eliminan por vía renal y su función suele estar disminuida en el adulto mayor (en ocasiones hasta 50% con relación al adulto joven). Además, varios de estos fármacos pueden ocasionar problemas adicionales cuando se emplean para tratar individuos de edad avanzada: la quinidina produce diarrea con mucha frecuencia; la disopiramida puede tener efecto anticolinérgico que en el anciano puede originar alteraciones como retención de orina o exacerbación de glaucoma. Cuando se utilice lidocaína, se recomienda emplear la mitad de la dosis indicada para adultos jóvenes, ya que en estos pacientes hay mayor riesgo de neurotoxicidad.

También los fármacos del grupo II (bloqueadores beta) deben usarse con mucha prudencia en pacientes ancianos, ya que pueden ocasionar bajo gasto, insuficiencia cardíaca, hipotensión, bradicardia e insuficiencia arterial, y propiciar caídas frecuentes. De los medicamentos del grupo III, el que más se utiliza es amiodarona, cuya dosis debe ajustarse en función de la depuración de creatinina. Entre los fármacos del grupo IV, el verapamil es una buena opción para ancianos, pero debe emplearse con cautela cuando se asocia a otros fármacos, en especial digitálicos, ya que pueden incrementarse los efectos tóxicos de estos últimos.

Los fármacos del grupo I deben utilizarse sólo de manera excepcional en ancianos, y siempre con mucha cautela

Los bloqueadores beta deben usarse con mucha prudencia en pacientes ancianos, ya que pueden ocasionar bajo gasto, insuficiencia cardíaca, hipotensión, bradicardia e insuficiencia arterial, y propiciar caídas frecuentes
El verapamil es una buena opción para ancianos, pero debe emplearse con cautela cuando se asocia a otros fármacos, en especial digitálicos

FISIOLOGÍA DEL ANCIANO

Con el envejecimiento suelen ocurrir cambios anatómicos en el sistema de conducción que explican el incremento, proporcional a la edad, de la frecuencia de bradiarritmias. La disminución progresiva del número de células de marcapaso en el seno auricular comienza alrededor de los 60 años, de modo que a los 75 años pueden quedar sólo 10% de las células que tendría un individuo joven. También las ramas del haz de His pueden tener pérdida celular, infiltración adiposa o infiltración de tejido fibroso o amiloide. Las variaciones de frecuencia cardíaca que ocurren normalmente con la respiración (arritmia respiratoria o sinusal) disminuyen conforme aumenta la edad. También se pueden identificar pequeñas prolongaciones de PR y QT; el AQRS tiende a desviarse hacia la izquierda, pero igual que el bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado, no se asocia a mayor mortalidad. La bradicardia sinusal asintomática no requiere tratamiento, pero la tolerancia a la disminución de la frecuencia cardíaca en ancianos es menor que en individuos jóvenes; por ello, aun las taquicardias sinusales con muchos síntomas pueden requerir el empleo de marcapaso, igual que los bloqueos AV completos y muchos de segundo grado.

Con el envejecimiento suelen ocurrir cambios anatómicos en el sistema de conducción que explican el incremento, proporcional a la edad, de la frecuencia de bradiarritmias

Cuadro 331-1. Clasificación de antiarrítmicos

IA:	Quinidina, procainamida, disopiramida
IB:	Lidocaína, mexiletina, tocainida y DFH
IC:	Propafenona, ecainida, flecainida
II:	Propranolol, metoprolol
III:	Amiodarona, bretilio
IV:	Verapamil, diltiazem

Los síntomas que producen las bradiarritmias no suelen ser muy claros, pero su presencia debe sospecharse ante disminución de la capacidad de ejercicio, fatiga, cierto deterioro cognitivo o, en forma extrema, síncope, caída y falla cardíaca

Los síntomas que producen las bradiarritmias no suelen ser muy claros, pero su presencia debe sospecharse ante disminución de la capacidad de ejercicio, fatiga, cierto deterioro cognitivo o, en forma extrema, síncope, caída y falla cardíaca.

La taquicardia supraventricular suele manifestarse como fibrilación auricular, aleteo auricular y taquicardia sinoauricular. Las arritmias ventriculares son comunes tanto en jóvenes como en adultos mayores sin enfermedad cardíaca; sin embargo, la prevalencia de estos focos ectopicos ventriculares se incrementa en la población anciana. Entre las causas de dichos focos ectopicos se encuentran cardiopatía isquémica o neumopatía, así como cualquier enfermedad aguda o agudización de un trastorno crónico o metabólico (p. ej., diabetes mellitus descompensada, tirotoxicosis, etc.). Estas arritmias son comunes en intoxicaciones por medicamentos. En la mayor parte de los casos son asintomáticas; sin embargo, en algunos individuos indican riesgo de muerte súbita, sobre todo en ancianos con gran daño al miocardio, de manera específica en enfermedad coronaria con infarto al miocardio reciente.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Fenster PE, Nolan PE. Antiarrhythmic drugs. *En*: Bressler R (ed). *Geriatric Pharmacology*. New York: McGraw-Hill, 1993:105.
- Fie JL. Arritmias y trastornos de la conducción. *En*: *El Manual Merck de Geriatria*. Madrid: Doyma. 1992:400.
- Wei JY. Disorders of the heart. *En*: Hazzard W, Bierman E, Blass J, et al (ed). *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1994:529.
- Woodhouse KW, Wynne HA. The pharmacology of aging. *En*: Brocklehurst JC, Tallis RC, Fillit HM (ed). *Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992;129:1161.

332 ■ Abdomen agudo

Luis E. Alvarado Moctezuma

DEFINICIÓN

Quizá la definición más clara de abdomen agudo sea la siguiente: conjunto de síntomas y signos de irritación peritoneal, cuyo eje es el dolor intenso que sólo se resuelve mediante tratamiento quirúrgico y que pone en evidente peligro la vida. El diagnóstico oportuno es crítico en la resolución del abdomen agudo, sobre todo en el adulto mayor. Cuanto más temprano se sospeche el diagnóstico, se fundamente y se someta al paciente al tratamiento correspondiente, menores serán la morbilidad y la mortalidad.

CARACTERÍSTICAS DEL ABDOMEN AGUDO

Hay algunas circunstancias que establecen diferencias entre el anciano y el adulto más joven en el abdomen agudo (cuadro 332-1):

1. El paciente o sus familiares suelen acudir en forma más tardía a solicitar ayuda médica.
2. El cuadro clínico con frecuencia es atípico, ya que el dolor puede no ser intenso y los datos de irritación peritoneal no son tan característicos como en individuos más jóvenes.

Cuadro 332-1. Características del abdomen agudo en el adulto mayor

Solicitud tardía de ayuda médica
Cuadro clínico atípico
Enfermedades simultáneas
Retardo en el tratamiento quirúrgico
Alta mortalidad
Frecuente pseudoabdomen agudo

3. No es raro que el paciente tenga una o más enfermedades crónicas subyacentes que confundan el cuadro clínico de abdomen agudo o se exacerben cuando éste ocurre.
4. El tratamiento quirúrgico suele retrasarse, no sólo por las dificultades diagnósticas sino porque a veces es necesario mejorar las condiciones generales del paciente antes de someterlo a intervención quirúrgica, y no es raro que los cirujanos rehuyan el alto riesgo de operar en estas circunstancias.
5. La mortalidad por padecimientos quirúrgicos de urgencias es mayor en el anciano que en individuos de menor edad.

ETIOLOGÍA

Se ha dicho que las causas de abdomen agudo en ancianos no son sustancialmente diferentes de las que se presentan en personas más jóvenes; sin embargo, el motivo más frecuente de intervención quirúrgica abdominal de urgencia en ancianos es la obstrucción intestinal, a menudo por hernias complicadas, adherencias, vólvulos y neoplasias. Las obstrucciones intestinales ocasionan alrededor de 30% de los casos de abdomen agudo en adultos mayores; les siguen causas inflamatorias, que provocan alrededor de 25% de los casos (la más frecuente es colecistitis aguda y después apendicitis, úlceras perforadas, diverticulitis y pancreatitis); el tercer grupo de causas son las enfermedades vasculares del intestino y el mesenterio, que suelen tener mortalidad muy alta (de 50% o más). Es importante señalar que la mortalidad quirúrgica global en ancianos con abdomen agudo también es muy alta: alcanza cifras de 32%, aun en países desarrollados (cuadro 332-2).

COMPLICACIONES

La perforación en la apendicitis aguda del anciano alcanza una frecuencia de 30%, mucho mayor que en individuos jóvenes. No es raro que la manifestación clínica de apendicitis del anciano sea una masa en el cuadrante inferior derecho del abdomen, cuadro de obstrucción intestinal o simplemente fiebre a consecuencia de absceso abdominal.

La edad avanzada suele ser un factor de riesgo quirúrgico. Sin embargo, por sí sola no es contraindicación para intervención quirúrgica alguna, menos aún la urgente. No obstante, debe tomarse en cuenta que la valoración integral del anciano y de cualquier

La edad avanzada por sí sola no es contraindicación para intervención quirúrgica alguna, menos aún la urgente

Cuadro 332-2. Causas más frecuentes de abdomen agudo en ancianos

Obstrucción intestinal
Hernia estrangulada
Adherencias
Vólvulos
Neoplasias
Enfermedades inflamatorias
Colecistitis aguda
Apendicitis
Úlcera perforada
Diverticulitis
Enfermedad vascular

paciente abarca no sólo criterios biológicos, sino también sociales y mentales que permiten juzgar sobre la conveniencia de impulsarlo hacia una evolución penosa y una dudosa calidad de vida.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe considerarse la entidad denominada "seudoabdomen agudo", en que hay dolor abdominal muy sugerente de abdomen agudo pero que no requiere tratamiento quirúrgico. Esta alteración ocurre con mucha frecuencia en el anciano y puede deberse a neumonía, neumotorax, tromboembolia pulmonar, infección urinaria, litiasis urinaria, herpes zoster y otras causas

De considerarse la entidad denominada "seudoabdomen agudo", en que hay dolor abdominal muy sugerente de abdomen agudo pero que no se requiere tratamiento quirúrgico. Esta alteración ocurre con mucha frecuencia en el anciano y puede deberse a neumonía, neumotorax, tromboembolia pulmonar, infección urinaria, litiasis urinaria, herpes zoster y otras causas.

En resumen, el abdomen agudo del anciano combina las notables circunstancias de los padecimientos quirúrgicos abdominales de urgencia con las características particulares del adulto mayor. Esto lo convierte en uno de los mayores retos de la medicina interna.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Fenyo G. Acute abdominal disease in the elderly. *Ara J Surg* 1982; 143:751.
 Kauvar DR. Acute abdomen. *En: Pausada L (ed). Geriatric Medicine Clinics*. Philadelphia: McGraw-Hill, 1993(3):317.
 Morrow DJ. Acute cholecystitis in the elderly: a surgical emergency. *Arch Surg* 1978; 113:1149.
 Rosenthal RA, Andersen DK. Surgery in the elderly. *En: Hazzard W, Bierman E, Blass J, et al (ed). Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill. 1994:301.

333 ■ Neumonía

Alberto Lifshitz C.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Son en especial frecuentes la neumonía por *S. pneumoniae*, bacilos gramnegativos y virus de la influenza, en tanto que *Legionella pneumophila* es casi exclusiva de ancianos

El adulto mayor es en especial susceptible a la neumonía, tanto la adquirida en el hospital como la denominada comunitaria. Las razones de este aumento de frecuencia (que llega a ser cinco veces mayor que en sujetos más jóvenes) se relaciona quizá con la ineficacia de ciertos mecanismos de defensa respiratorios que vuelven riesgosas muchas situaciones que en otros grupos de edad no lo son, como gripes, reposo en cama, intubación traqueal, dificultades para la alimentación por vía oral, enfermedades crónicas vinculadas, etc. Son en especial frecuentes la neumonía por *S. pneumoniae*, bacilos gramnegativos y virus de la influenza, en tanto que *Legionella pneumophila* es casi exclusiva de ancianos. La frecuencia de infecciones por *H. influenzae* y *S. aureus* no parece ser proporcionalmente distinta entre ancianos y jóvenes. Las infecciones pulmonares por anaerobios bucales, que se relacionan con broncoaspiración, y las neumonías por enterobacterias y *P. aeruginosa*, que se relacionan con hospitalización, son más frecuentes en ancianos en la misma medida que estos factores predisponentes. Además, como la colonización faríngea con patógenos potenciales suele ocurrir sobre todo en individuos debilitados, desnutridos o con enfermedades crónicas, estas circunstancias ocurren con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada.

Las manifestaciones clínicas de neumonía suelen atenuarse o incluso estar ausentes en el anciano

En el anciano reduce la tos o su eficiencia, y se incrementa el volumen residual, la capacidad de difusión y la saturación de oxígeno. Las manifestaciones clínicas de neumonía suelen atenuarse, o incluso estar ausentes. No es raro que se descubran de manera incidental por exploración sistemática o en radiografía de tórax, pues tal vez no haya fiebre ni tos.

En el cuadro 333-1 se muestran algunas indicaciones para el uso de antibióticos en el tratamiento empírico de la neumonía en el anciano.

Cuadro 333-1. Antibioticoterapia empírica de la neumonía

Lugar	Manifestaciones clínicas	Microorganismos sospechosos	Tratamiento de elección	Posología	Alternativas
Comunidad	Personas sanas, ambulatorias, posgripal	<i>S. pneumoniae</i>	Penicilina G	400 000 UI, IV, c/4 h	Eritromicina
	EPOC, alcoholismo, fumadores, posgripal	<i>H. influenzae</i>	Cefuroxima	750 mg a 1.5 g, IV, c/8 h	Ampicilina-sulbactam, ciprofloxacina
	Fumador ambulatorio	<i>L. pneumoniae</i>	Eritromicina	500 mg, IV, c/6 h	Ciprofloxacina, rifampicina
Hospital y asilo de ancianos	Atípica	<i>K. pneumoniae</i>	Eritromicina	500 mg, IV, c/6 h	Doxiciclina
	Inmunodeficiencia, disminución funcional, alcoholismo crónico, neoplasia	<i>K. pneumoniae</i> y bacilos gramnegativos	Ceftriaxona	1 a 2 g c/12 a 24 h	Ceftazidima, ciprofloxacina
	Posgripal, alcoholismo, neoplasia	<i>S. aureus</i>	Vancomicina	500 mg a 1 g, IV, c/4 h	Ciprofloxacina, imipenem
	Disfagia, alteraciones de la conciencia	Aspiración: anaerobios, <i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima más gentamicina	1 a 2 g c/8 h más 1 a 1.5 mg/kg c/8 a 24 h, según la función renal	Clindamicina, aztreonam, ciprofloxacina

PROFILAXIS

Algunas medidas preventivas que han demostrado eficacia en estos pacientes son estimulación de la tos y de movimientos respiratorios, movilización de los sujetos encamados, sustitución de la vía oral por gastrostomía en enfermos con broncoaspiraciones frecuentes, vigilancia estrecha en periodos de epidemia y en ancianos con bronquitis crónica o con infecciones virales del aparato respiratorio, y el uso de vacunas específicas. Se recomienda inmunización anual contra la influenza en pacientes internados, y contra el neumococo en todos los sujetos mayores de 65 años de edad.

Se recomienda inmunización anual contra la influenza en pacientes internados, y contra el neumococo en todos los sujetos mayores de 65 años de edad

LECTURAS RECOMENDADAS

- Creditor MC. Hazard of hospitalization of the elderly. *Ann Intern Med* 1993;118:219.
- Nichol KL, Grimm MB, Peterson DC. Immunizations in long-term care facilities. Policies and practice. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:349.
- Pomidor A. Neumonía. En: Ham R, Sloane P (ed). *Atención Primaria en Geriatria*. 2a. ed. Madrid: Mosby-Doyma, 1995:597.

334 ■ Delirium y demencia

Luis E. Alvarado Moctezuma

ANTECEDENTES

El delirium y la demencia corresponden a trastornos que antes se conocían como síndrome orgánico cerebral. Para clasificar estas alteraciones, el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV), recomienda la integración de tres categorías, cada una con criterios diagnósticos bien definidos (cuadro 334-1).

Cuadro 334-1. Categorías propuestas por el DSM-IV para el síndrome orgánico cerebral

1. Delirium, demencia, trastornos amnésicos, otros trastornos cognoscitivos
2. Trastornos mentales por enfermedad médica
3. Trastornos relacionados con sustancias

Esta nueva clasificación simplifica y unifica los criterios diagnósticos de entidades patológicas que tenían una diversidad de nombres e interpretaciones en la literatura universal, y cuya división tradicional correspondía a la de seis categorías establecida en el DSM-III R (cuadro 334-2).

En cuanto a sujetos ancianos, es importante considerar tanto el delirium como los trastornos amnésicos y la demencia.

DELIRIUM

También se conoce como estado confusional agudo y síndrome orgánico cerebral transitorio. Es un trastorno brusco y simultáneo de varias funciones cerebrales superiores o cognoscitivas (trastorno cognoscitivo multimodal) en que el sujeto presenta desorientación temporoespacial, lenguaje incoherente y alteración del reconocimiento visual, que se instala en la mayor parte de los casos en minutos u horas, y rara vez en días. Predominan trastornos de la atención sensorial (que está muy dispersa), de la atención motora (con exacerbación de la psicomotricidad) y de la percepción (alucinaciones); es típica la fluctuación de síntomas a lo largo del día y su agravamiento nocturno, vinculada con trastornos del ciclo sueño-vigilia. Hay evidencia de que estas alteraciones son consecuencia de una condición médica general. Esta afirmación se apoya en los criterios diagnósticos establecidos en el DSM-IV (cuadro 334-3).

Manifestaciones clínicas

El síntoma predominante es obnubilación de la conciencia, es decir, reducción de la capacidad para identificar y reconocer el entorno

El síntoma predominante es obnubilación de la conciencia, es decir, reducción de la capacidad para identificar y reconocer el entorno; esto se traduce en incapacidad para mantener la atención, tanto a estímulos internos como externos, en percepción sensorial falsa y en curso desordenado del pensamiento. Suele haber trastornos del sueño y de la actividad psicomotora. Se instala en forma relativamente rápida, tiene fluctuaciones y es de duración breve. El paciente se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes, lo que dificulta mantener una conversación con él; tienen trastornos perceptivos que resultan de interpretaciones falsas, ilusiones o alucinaciones, sobre todo de tipo visual; interpreta de manera errónea las sombras o ruidos, o confunde a las personas.

El trastorno se puede manifestar en el lenguaje, que puede ser limitado y escaso o excesivo e incoherente, con saltos de un tema a otro, aunque puede ser perseverante, igual que alguna conducta. Aunque puede haber desorientación y trastornos de la memoria, estas funciones no se pueden valorar de manera adecuada por la falta de atención y la incoherencia. Se considera que el cerebro senil está en especial predispuesto para este síndrome orgánico cerebral, y que los factores desencadenantes son fiebre, hipoxia, hipercapnia, hipoglucemia, hiperglucemia, alteraciones electrolíticas, intoxicaciones endógenas (como en la uremia y la encefalopatía hepática), deficiencia de tiamina,

Cuadro 334-2. Propuesta anterior del DSM-III-R para el síndrome orgánico cerebral

1. Delirium y demencia
2. Síndrome amnésico y alucinosis orgánica
3. Síndrome delirante orgánico y síndrome afectivo orgánico
4. Síndrome orgánico de la personalidad
5. Intoxicación y abstinencia
6. Síndrome orgánico cerebral atípico o mixto

Cuadro 334-3. Criterios diagnósticos de delirium establecidos en el DSM-IV

-
- a. Alteración de la conciencia con disminución de la capacidad para centrar, mantener o **dirigir la atención** (p. ej., disminución de la capacidad de atención al entorno)
 - b. Cambio de las funciones cognitivas (como déficit de memoria, desorientación, **alteración del lenguaje**) o presencia de alteración perceptiva que no se explica **por la presencia de demencia** previa o en desarrollo
 - c. La alteración se presenta en corto tiempo (por lo general horas o días) **y tiende a fluctuar a lo largo del día**
 - d. Demostración, mediante historia clínica, exploración física y pruebas de **laboratorio**, de que la alteración es efecto fisiológico directo de una enfermedad médica
-

estados posoperatorios, intoxicaciones **por sustancias o abstinencia**, encefalopatía hipertensiva, y estados posictal y postraumático.

Una vez establecido el diagnóstico **de delirium conviene clasificarlo para orientar la conducta terapéutica** (cuadro 334-4). En **todo caso, cuando un paciente manifiesta este síndrome**, el internista tiene **la obligación de investigar una causa orgánica, que con frecuencia es sistémica** (es decir, **no depende de una lesión cerebral específica**). Una de las causas más comunes en el anciano **es toxicidad yatrogénica por fármacos con actividad en el sistema nervioso central**. Estos **pacientes parecen en especial sensibles a los efectos anticolinérgicos de antidepresivos tricíclicos y antiparkinsonianos sobre el sistema nervioso central**; la respuesta a **benzodiazepinas puede ser similar en algunos sujetos**. Es necesario considerar la posibilidad de **autointoxicación accidental o propositiva**.

El tratamiento del delirium es, por supuesto, el **de su causa**. Para el control sintomático pueden utilizarse pequeñas dosis de **haloperidol o benzodiazepina en casos agitados**. Cuando el delirium es hipoactivo tiene **peor pronóstico**; hay estudios que señalan su presencia como factor **pronóstico de discapacidad y de muerte**.

TRASTORNOS AMNESICOS

Se caracterizan por deterioro de la memoria **sin alteración del estado de conciencia**, y se diferencian de la demencia en que **no hay pérdida global de la capacidad intelectual**. Puede haber incapacidad para aprender nueva **información porque está afectada la memoria de corto plazo (amnesia anterógrada) o para recordar información aprendida en el pasado por alteración de la memoria de largo plazo (amnesia retrógrada)**. El **trastorno amnésico aislado no es muy frecuente en el anciano, aunque la amnesia (sobre todo anterógrada) es uno de los síntomas de deterioro intelectual global de la demencia**. Los trastornos amnésicos suelen relacionarse con **daño estructural del cerebro** (el que se observa más en ancianos es el de origen vascular).

Los trastornos amnésicos se caracterizan por deterioro de la memoria sin alteración del estado de conciencia, y se diferencian de la demencia en que no hay pérdida global de la capacidad intelectual

DEMENCIA

Definición

Enfocar la demencia como **un síndrome ha resultado de enorme utilidad práctica**. La definición más extendida describe este **trastorno como un síndrome caracterizado por**

La demencia es un síndrome caracterizado por declinación cognoscitiva múltiple en la cual se conserva el estado de alerta y que interfiere con la actividad social y laboral por su intensidad

Cuadro 334-4. Clasificación del delirium (DSM-IV)

- Delirium por enfermedad médica
- Delirium inducido por sustancias
- Delirium por abstinencia de sustancias
- Delirium por múltiples causas
- Delirium no especificado

declinación cognoscitiva múltiple en la cual se conserva el estado de alerta y que por su intensidad interfiere con la actividad social y laboral.

Clasificación y etiología

La Asociación Americana de Psiquiatría ofrece una clasificación en el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV)*, así como criterios prácticos y didácticos para atender a los pacientes con demencia. Las causas más frecuentes son enfermedad de Alzheimer e infartos cerebrales múltiples, por lo que se habla de demencia tipo Alzheimer y demencia vascular o multiinfarto; hay otras causas, aunque su frecuencia relativa es mucho más baja, como: VIH, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia normotensa, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B₁₂, tumor cerebral, etc. La importancia de estas causas de demencia es que algunas tienen tratamiento específico; por ello es prioritario descartar enfermedades curables o controlables, aunque la epidemiología orienta siempre al diagnóstico de Alzheimer o multiinfarto. En México hay informes aislados que señalan a la demencia vascular como la más frecuente.

Se calcula que 3 a 9% de los sujetos mayores de 65 años tienen alguna forma de demencia, y que en 2 a 4% es de tipo Alzheimer. Cuando se estudian poblaciones de 80 años o más, se observa que 20% padece demencia mixta.

Diagnóstico

El diagnóstico de demencia, igual que el de su causa, es un reto para cualquier médico, más allá de su especialidad. Se requieren historia clínica completa con exploración neuropsiquiátrica muy escrupulosa. Es necesario establecer de manera objetiva el deterioro cognoscitivo; asimismo, identificar factores o enfermedades relacionados con el síndrome y fundamentarlos en forma convencional. En ocasiones esto implica realizar gran cantidad de exámenes complementarios, como citología hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, determinación de niveles de vitamina B₁₂, ácido fólico y hormonas tiroideas, tomografía axial computada de cráneo, resonancia magnética nuclear de cráneo y otras.

El DSM-IV propone los criterios diagnósticos de demencia tipo Alzheimer que se muestran en el cuadro 334-5, y de demencia multiinfarto o vascular que se anotan en el

Cuadro 334-5. Criterios para el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer (DSM-IV)

-
- I. Deficiencia cognoscitiva múltiple que se manifiesta por:**
 - 1. Deterioro de la memoria (reciente y tardía)
 - 2. Uno o más de los siguientes trastornos:
 - a. Afasia (alteración del lenguaje)
 - b. Apraxia (incapacidad para actividades motoras)
 - c. Agnosia (dificultad para reconocer objetos)
 - d. Alteración de la ejecución de funciones (planeación, organización, abstracción, etc.)
 - II. Daño de la función social, laboral o ambas**
 - III. Deterioro cognoscitivo progresivo**
 - IV. Ausencia de:**
 - 1. Daño del sistema nervioso central (enfermedad cerebrovascular o de Parkinson, hematoma, tumor, etc.)
 - 2. Alteraciones sistémicas conocidas como causas de demencia (hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B₁₂, infección por VIH, etc.)
 - 3. Sustancias inductoras de demencia
 - V. Los trastornos no ocurren sólo durante el delirium**
 - VI. Los trastornos no deben acompañarse de alteraciones psiquiátricas (esquizofrenia o depresión mayor)**
-

Cuadro 334-6. Criterios para el diagnóstico de demencia vascular o multiinfarto (DSM-IV)

-
- I. Deficiencia cognoscitiva múltiple que se manifiesta por:**
 - 1. Deterioro de la memoria (reciente y tardía)
 - 2. Uno o más de los siguientes trastornos:
 - a. Afasia (alteración del lenguaje)
 - b. Apraxia (incapacidad para actividades motoras)
 - c. Agnosia (dificultad para reconocer objetos)
 - d. Alteración de la ejecución de funciones (planeación, organización, abstracción, etc.)
 - II. Daño de la función social, laboral o ambas**
 - III. Síntomas y signos de focalización neurológica o evidencia de enfermedad vascular cerebral por estudios de gabinete (p. ej., infartos corticales o de la sustancia blanca)**
 - IV. Los trastornos no ocurren sólo durante el delirium**
-

cuadro 334-6. Puede observarse que el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer se hace por exclusión, en tanto que el de multiinfarto se basa en la demostración de focalización neurológica o en la detección de lesiones por tomografía axial computada u otro estudio de imagen.

Para identificar el deterioro cognoscitivo, que es el fundamento del diagnóstico sindrómico, se han diseñado diversas pruebas; algunas se señalan en el cuadro 334-7. El examen que más se utiliza es el MMSE (*Mini Mental State Examination*), de Folstein, que se ha adaptado incluso a pacientes de habla hispana; consiste en una serie de preguntas elementales que exploran la orientación, el registro, la capacidad de atención, cálculo y recuperación, y el lenguaje. En el cuadro 334-8 se muestra el formato de esta prueba; es importante recordar que sirve sólo como tamizaje, pero no para el diagnóstico definitivo.

Tratamiento

El tratamiento de la demencia incluye dos componentes: el etiológico, cuando es posible, y el de rehabilitación en todos los casos. Aún no hay tratamiento etiológico para la demencia tipo Alzheimer, aunque muchos protocolos están en desarrollo; algunos, como los anticolinesterásicos, los antioxidantes, los estrógenos, ciertos AINE y la colchicina parecen promisorios, aunque no hay suficientes datos probatorios para recomendar su uso en forma abierta. En la demencia vascular, aunque todavía es imposible regenerar el daño neuronal establecido, conviene instaurar medidas que reduzcan el riesgo de nuevos infartos cerebrales, como control cuidadoso de la presión arterial, la glucemia (en presencia de diabetes mellitus) y la hipercolesterolemia, así como el uso de antiagregantes, sobre todo aspirina en dosis bajas (siempre y cuando no haya contraindicación para su uso), y quizás hemorreológicos.

Cuadro 334-7. Escalas para detectar deterioro cognoscitivo

Breves (< 15 min)

- Face-hand test (Fink et al. *Neurology* 1952;2:46)
- Information test (Roth, Hopkins. *J Ment Sci* 1953;99:439-49)
- Mental status questionnaire (Kahn et al. *Am J Psychiat* 1960;117:326-8)
- Information, memory concentration test (Blessed et al. *Br J Psychiat* 1968;144:797-811)
- Abbreviated mental test (Hodkinson. *Age Aging* 1972; 1:233-8)
- Set test (Isaacs, Kennie. *Br J Psychiat* 1973;123:467-70)
- Mini-mental state examination (Folstein et al. *J Psychiat Res* 1975;12:189-98)
- Short portable mental state questionnaire (Pfeiffer. *J Am Geriatr Soc* 1975;23:433-9)

Largas (>20 min)

- Extended scale for dementia (Hersch. *J Am Geriatr Soc* 1979;27:348-54)
 - Alzheimer's disease assessment scale (Rosen et al. *Am J Psychiat* 1984;141:1356-64)
 - Neurobehavioral cognitive status examination (Kiernan et al.. *Ann Int Med* 1987;107:481-5)
-

Cuadro 334-8. Prueba MMSE para pacientes de habla hispana

Valor máximo	Valor obtenido	
<i>Orientación</i>		
5	()	Preguntar: ¿en qué fecha estamos? (día del mes, día del año, mes, año y estación)
5	()	Preguntar: ¿en dónde estamos? (ciudad, país, estado, hospital, piso)
<i>Registro</i>		
3	()	Nombrar tres objetos con un segundo entre cada uno y pedir al paciente que al final los repita. Cada respuesta correcta vale un punto. Se repite el ejercicio hasta que el paciente recuerde los tres objetos. Se toman en cuenta los intentos
<i>Atención y cálculo</i>		
5	()	Contar de siete en siete. Cada respuesta correcta vale un punto, y el ejercicio se suspende a las cinco respuestas. Alternativamente se puede pedir al paciente que deletree una palabra corta de atrás para adelante
<i>Recuperación</i>		
3	()	Volver a preguntar los tres objetos nombrados previamente
<i>Lenguaje</i>		
10	()	Reconocer y nombrar un lápiz y un reloj (dos puntos). Repetir una frase (dos puntos). Seguir una orden de tres pasos: "Tome un papel con su mano derecha, dóblelo a la mitad y colóquelo en el suelo" (tres puntos). Leer y obedecer: "Cierre sus ojos" (un punto). Escribir una frase (un punto). Copiar un dibujo (un punto)
Total	()	Valorar continuamente el estado de alerta

LECTURAS RECOMENDADAS

- American Psychiatric Association. Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994;81.
- Comming JL, Jarvik LF. Dementia. En: Cassel CH, Riesemberg DE, Sorensen LB, et al (ed). Geriatric Medicine. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1990;428.
- DSM-IV. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Madrid: Masson, 1995.
- Folstein MF, Folstein SE. Syndromes of altered mental state. En: Hazzard W, Bierman E, Blass J (ed). Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1994; 198.
- Folstein MF. Meaning of cognitive impairment in the elderly. J Am Geriatr Soc 1985;33(4):2228.
- Folstein MF. Mini mental state: a practical method of grading the cognitive state of the patient for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189.
- Francis J. Delirium in older patients. J Amer Geriatr Soc 1992;40:829.
- Fustinoni O. Delirium (síndrome confusional agudo). En: Micheli FE (ed). Neurología en el Anciano. Madrid: Editorial Médica Panamericana 1996;67.
- Jarvik LF, Lavretsky EP, Neshkes RE. Dementia and delirium in old age. En: Brocklehurst JC, Tallis RC, Fillit HM (ed). Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992;330.
- Morales GJM, Del Ser-Quijano T. Escalas de detección del deterioro mental en el anciano. En: Del Ser-Quijano T, Peña-Casanova J (ed). Evaluación Neuropsicológica y Funcional de la Demencia. Barcelona: JR Prous, 1994;73.
- Sunderland T. Organic brain disorders. En: The Merck Manual of Geriatrics. New Jersey: MSD, 1990.
- The National Disease and Therapeutic Index Ambles. Pennsylvania: Ims America, 1981-1984.

335 ■ Depresión

Alberto Lifshitz C.

FACTORES PREDISPONENTES

Se señala que la depresión ocurre en 5 a 10% de los ancianos, aunque se reconoce que con frecuencia transcurre sin diagnóstico. Las condiciones físicas, económicas y sociales de los individuos de edad avanzada en la mayor parte de las sociedades occidentales favorecen el desarrollo de cuadros depresivos, sobre todo en individuos predispuestos. En el cuadro 335-1 se anotan los tipos de depresión más comunes en esta población.

Los sujetos más susceptibles son aquellos que han sufrido recientemente alguna deficiencia física súbita (p. ej., a consecuencia de un accidente vascular cerebral o fractura), los que sufren luto o duelo (los ancianos tienen mayor riesgo de perder amigos, hermanos o parejas), los que carecen de apoyo social o familiar, los que en fecha reciente han ingresado a alguna institución (p. ej., un asilo) y los que tienen antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Además, es importante considerar que algunos medicamentos utilizados con cierta frecuencia en ancianos pueden precipitar la depresión, entre ellos bloqueadores beta, antihipertensivos de acción central (como reserpina, metildopa y clonidina), glucocorticoides, levodopa y ansiolíticos.

Los sujetos más susceptibles a los trastornos del sueño son aquellos que han sufrido recientemente alguna deficiencia física súbita, los que tienen luto o duelo, los que carecen de apoyo social o familiar, los que han ingresado a alguna institución y los que tienen antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Además, es importante considerar que algunos medicamentos utilizados con cierta frecuencia en ancianos pueden precipitar la depresión.

DIAGNOSTICO

Los criterios diagnósticos, síntomas y evolución de la depresión en ancianos no son muy diferentes a los que se observan en sujetos de otras edades; pero sí es mucho más difícil diagnosticar este trastorno, ya sea porque hay predominio de síntomas físicos (que suelen ser múltiples en el anciano) o porque el deterioro intelectual de algunos de estos pacientes complica la recolección e interpretación de datos. Es relativamente común cierto ánimo deprimido, sin alcanzar los criterios de depresión, aun en ancianos normales, ya que en nuestras sociedades la edad avanzada implica la pérdida de muchas cosas. Hay numerosas pruebas o escalas, diseñadas y validadas para ancianos, que valoran depresión o ánimo deprimido, como la de Hamilton, Zung, Yessavage y Brink, cuya versión corta se muestra en el cuadro 335-2. Es necesario recordar que estas pruebas son de tamizaje y que el diagnóstico de certeza se debe basar en criterios clínicos muy firmes, como los que propone el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV).

El suicidio en ancianos no es una situación rara. Su prevalencia en mujeres es equiparable a la tasa de suicidios entre adolescentes, en tanto que en varones es casi tres veces más frecuente que en sujetos jóvenes. Hay algunos factores de riesgo para el suicidio en ancianos, como: sexo masculino, enfermedad física incapacitante, vivir en soledad, abuso de alcohol o drogas, deudas o bajos ingresos económicos, depresión relacionada con agitación, sentimiento excesivo de culpa e insomnio.

El suicidio en ancianos no es una situación rara. Su prevalencia en mujeres es equiparable a la tasa de suicidios entre adolescentes, en tanto que en varones es casi tres veces más frecuente que en sujetos jóvenes.

TRATAMIENTO

El tratamiento farmacológico de la depresión en el anciano tiene ciertas dificultades. Los efectos anticolinérgicos de los tricíclicos pueden resultar no sólo molestos sino

Cuadro 335-1. Principales tipos de depresión en ancianos

Depresión mayor
Distimia (neurosis depresiva o depresión menor)
Depresión por duelo
Depresión no especificada

Cuadro 335-2. Escala de depresión geriátrica de Yessavage (GDS-15)*

1. ¿Está satisfecho con su vida?	<u>Si/No</u>
2. ¿Ha renunciado a muchas actividades?	<u>Si/No</u>
3. ¿Siente que su vida está vacía?	<u>Si/No</u>
4. ¿Se encuentra aburrido?	<u>Si/No</u>
5. ¿Tiene a menudo buen ánimo?	<u>Si/No</u>
6. ¿Teme que le ocurra algo malo?	<u>Si/No</u>
7. ¿Se siente feliz muchas veces?	<u>Si/No</u>
8. ¿Se siente a menudo abandonado?	<u>Si/No</u>
9. ¿Prefiere quedarse en casa a salir?	<u>Si/No</u>
10. ¿Nota más problemas de memoria que los demás?	<u>Si/No</u>
11. ¿Piensa que es maravilloso vivir?	<u>Si/No</u>
12. ¿Se siente usted inútil?	<u>Si/No</u>
13. ¿Se siente usted lleno de alegría?	<u>Si/No</u>
14. ¿Cree que su situación es desesperada?	<u>Si/No</u>
15. ¿Cree que el resto de la gente está mejor que usted?	<u>Si/No</u>

* Las respuestas que indican depresión están subrayadas y en *itálicas*; cada una vale un punto. Puntuaciones mayores de cinco indican probable depresión. El paciente no debe ver esta guía.

peligrosos, ya que pueden propiciar retención urinaria en pacientes con hipertrofia prostática o disfunción vesical, o bien glaucoma agudo en sujetos con incremento de presión intraocular; además, su potencial arritmogénico se manifiesta sobre todo en ancianos. También hay que considerar el efecto sedante de algunos fármacos; su capacidad de producir hipotensión ortostática, confusión y algunos otros síntomas neuropsiquiátricos atípicos, y la posibilidad de sobredosis accidental o de que se utilicen con fines suicidas.

Se puede decir que no hay un antidepresivo idóneo para ancianos, y que su elección depende más de los efectos secundarios que de su potencia pero con

La elección de un antidepresivo para el anciano se basa en los efectos adicionales más que en la potencia antidepresiva (que es más o menos similar en pacientes de todas las edades). Los tricíclicos y tetracíclicos suelen tener muchos inconvenientes en ancianos, estos fármacos se tiene mayor experiencia y se pueden anticipar los efectos adversos. Los inhibidores de la recaptura de serotonina pueden ocasionar cefalea, insomnio, anorexia y trastornos gastrointestinales, aunque no tienen efectos anticolinérgicos; al principio pueden causar agitación y nerviosismo, pero en general se toleran bien.

A diferencia de la forma en que muchas veces se utilizan en pacientes jóvenes, la administración de antidepresivos en el anciano pueden iniciarse con dosis bajas, no sólo porque hay que vigilar efectos secundarios, sino porque esas dosis a menudo son suficientes.

Tratamiento de los trastornos del sueño

Mención especial merecen los trastornos del sueño en el anciano, no sólo porque son causa común de consulta sino también por la frecuencia de complicaciones del tratamiento. Aunque no hay estudios muy precisos al respecto, se calcula que 50% de los ancianos sufre algún trastorno del sueño, en tanto que esta proporción se eleva a 75% cuando se trata de ancianos internados en alguna institución. En Estados Unidos, a pesar de que los ancianos constituyen 13% de la población, consumen 30% de los medicamentos, y muchos de éstos son sedantes e hipnóticos.

Durante el envejecimiento ocurren cambios típicos en el patrón del sueño: disminuye el tiempo de sueño profundo y aumentan tanto los periodos de despertar como el tiempo de vigilia en la noche, ya que hay pérdida de regulación circadiana efectiva del sueño; pero estos cambios no parecen tener mayores repercusiones en ancianos sanos. Si se investigan las causas con cuidado, en una buena proporción de ancianos con trastornos del sueño se encontrará alguna enfermedad o problema psicosocial que interfiere con el sueño (p. ej., depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad cardiovascular o pulmonar, artropatía, algún síndrome doloroso, enfermedad prostática, etcétera).

Los principales trastornos del sueño son hipersomnia, insomnio y parasomnias. La historia clínica cuidadosa no sólo permite establecer el diagnóstico, sino algunas claves

Cuadro 335-3. Vida media (en horas) de algunas benzodiazepinas

Psicofármaco	Adulto joven	Anciano
Clordiazepóxido	10.1	18.2
Diazepam	30.0	90.0
Lorazepam	14.3	15.9
Oxazepam	5.1	5.6
Nitrazepam	29.0	40.0

para el manejo de estas alteraciones. El cónyuge puede aportar información importante: si el paciente ronca, si tiene pausas en la respiración, si efectúa movimientos periódicos o si se queja durante el sueño. Con la historia clínica se descubren indicios de enfermedades físicas o psiquiátricas que pueden intervenir en el trastorno del sueño.

Es importante destacar que el objetivo del tratamiento de trastornos del sueño no es dormir al paciente insomne a como dé lugar o mantener despierto al hipersomne, sino reducir la morbilidad y la mortalidad, y mejorar la calidad de vida del enfermo y su familia. El uso de medicamentos para dormir no cura el insomnio, aunque logre dormir al paciente; además, tiene un potencial adictivo y de interacciones, y efectos adversos que obligan a utilizarlos con cuidado. En todo caso, el tratamiento del insomnio no debe fundamentarse en la medicación hipnótica, más aún si el insomne padece depresión, ya que los hipnóticos pueden agravarla (aunque lo hagan dormir).

Las benzodiazepinas son los psicofármacos que más se utilizan para tratamiento de trastornos del sueño en ancianos, en especial el insomnio. En el cuadro 335-3 se mencionan algunos de estos medicamentos con vida media en horas, tanto en jóvenes como en ancianos.

Es importante destacar que el objetivo del tratamiento de trastornos del sueño no es dormir al paciente insomne a como dé lugar o mantener despierto al hipersomne, sino reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida del enfermo y su familia

LECTURAS RECOMENDADAS

- American Psychiatric Association. Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994:134.
- Blazer DG, Bachar JR, Mantón KG. Suicide in late life. *J Amer Geriatr Soc* 1988;34:519.
- Blazer DG. Depression. En: Hazzard W, Bierman E, Blass J, et al (ed). *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1994:1103-10.
- DSM-IV. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Madrid: Masson, 1995.
- NIH Consensus Development Conference. The treatment of sleep disorder of older people. Consensus Statement 1990;8(3):1.
- NIH Consensus Development Panel. Diagnosis and treatment of depression in late life. *JAMA* 1992;268:1018.
- Yessavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:178-81.
- Zissok S, Downs NS. Diagnosis and treatment of depression in late life. *J Clin Psychiatry* 1998;59(4):80-91.

336 ■ Apoyo nutricio

Rosa María Cortés González
Luis E. Alvarado Moctezuma

IMPORTANCIA

El estado nutricional es un factor determinante de la salud, sobre todo en el anciano hospitalizado; no obstante, la desnutrición en ancianos es una condición muy frecuente,

en particular en enfermos. De los pacientes de edad avanzada hospitalizados, 35 a 65% están desnutridos, y esta proporción en asilos llega a 85%. La desnutrición del adulto mayor hospitalizado puede ser anterior a la admisión en el hospital o aparecer durante su estancia en éste; constituye un alto riesgo de complicaciones, estancia prolongada, reingresos frecuentes y mayor mortalidad.

CAUSAS DE DESNUTRICIÓN

Diversas razones explican la alta frecuencia de desnutrición en ancianos. En primer término, hay factores físicos o biológicos relacionados con el envejecimiento, como trastornos de los dientes, menor sensibilidad del gusto y el olfato, disfagia; también hay factores psicológicos (como depresión) y sociales (como soledad y pobreza). Otros factores son la frecuencia de enfermedades crónicas múltiples, que limitan el aprovechamiento de nutrimentos o exige medidas terapéuticas que restringen ciertos alimentos; la demencia, frecuente en ancianos, que limita la autoalimentación; el uso simultáneo de varios fármacos, que puede interferir de alguna manera con una correcta nutrición, y así sucesivamente (cuadro 336-1).

La masa de tejido magro es mucho menor en el anciano que en el joven. Si a los 20 años de edad un individuo tiene 60 kg de tejido magro, éste se reduce a 48 kg a los 75 años. Lo anterior implica que el contenido graso se duplica, al pasar de 13 a 26 kg en dicho periodo. La pérdida de tejido magro ocurre sobre todo a expensas del músculo, pero también hay cierta reducción de tamaño de algunos órganos grandes, como cerebro e hígado. El efecto neto de estos cambios (cuya magnitud es menor en mujeres que en varones) es una masa celular activa menor en el anciano que en el sujeto joven; como el adulto mayor lleva por lo general una vida más sedentaria y requiere menos alimentos productores de energía, la calidad proteínicoenergética de la dieta podría no ser óptima y surgir el riesgo de desnutrición.

DIAGNOSTICO

Los criterios de valoración nutricional del anciano o adulto mayor no son iguales a los del adulto joven

Los criterios de valoración nutricional del anciano o adulto mayor no son iguales a los del adulto joven. En algunos países se ha intentado ajustar los datos antropométricos, bioquímicos e inmunitarios a los cambios propios del envejecimiento, sin que se haya logrado establecer un consenso sobre los instrumentos para la valoración nutricional del adulto mayor; esto dificulta aún más la tarea de evaluar la desnutrición en el anciano hospitalizado, la cual podría subestimarse.

Con relación a los parámetros antropométricos, hay informes de que el perímetro de la pantorrilla es el indicador más sensible y específico para detectar desnutrición; el punto de corte es de 30 cm, con sensibilidad de 79% y especificidad de 80% en el adulto mayor. En cuanto a los parámetros bioquímicos, la concentración de albúmina sérica es uno de los más confiables, aunque tiene el inconveniente de que en estados catabólicos carece de utilidad en forma aislada. Con respecto de los datos inmunitarios, los estudios no son concluyentes, por lo que no se consideran de valor en el anciano.

Hay un instrumento para detección de desnutrición en el adulto mayor denominado Mini Nutritional Assessment (MNA), desarrollado y validado por Guigoz, Vellas y Garry, mediante el cual se puede clasificar el estado nutricional en satisfactorio, riesgo de mala nutrición y desnutrición.

Cuadro 336-1. Causas más frecuentes de desnutrición en el anciano

Disfagia
Orofaringeas: enfermedad vascular cerebral, enfermedad de Parkinson, etc.
Esofágicas: espasmo, estenosis péptica, carcinoma, etc.
Deterioro cognoscitivo
Síndrome demencial

Cuadro 336-2. Apoyo nutricio

Objetivo primario
Imitar la depleción de masa celular
Objetivos secundarios
Reducir morbilidad y mortalidad
Reducir estancia hospitalaria
Control preoperatorio

TRATAMIENTO

Apoyo nutricio

El apoyo nutricio del anciano debe fundamentarse en un estudio completo del estado nutricional, de las necesidades del paciente, de las enfermedades subyacentes y del estado del aparato digestivo. Los objetivos consisten en limitar la pérdida de masa celular, reducir las probabilidades de que aparezcan enfermedades agregadas, mejorar la expectativa de supervivencia, reducir la estancia hospitalaria y preparar al paciente para algún procedimiento (p. ej., quirúrgico) (cuadro 336-2). Siempre que sea posible se empleará la vía natural de alimentación, es decir, la enteral (cuadro 336-3), pero la necesidad de colocar sondas no es excepcional. La alimentación enteral está contraindicada cuando hay obstrucción intestinal o perforación del tubo digestivo. Si el paciente anciano es capaz de utilizar la vía oral, pero ésta no alcanza a cubrir más que 50% de sus requerimientos nutricionales, se puede modificar la dieta con líquidos que logren cubrir sus necesidades (cuadro 336-4).

La colocación de sonda nasogástrica puede resolver la provisión de alimentos en pacientes que se niegan a comer o no son capaces de hacerlo; sin embargo, es incómoda. Muchas veces los enfermos se la quitan, y al hacerlo pueden lastimarse, además de que se relaciona con mayor frecuencia de broncoaspiración. Cuando se prevé la necesidad de apoyo nutricio prolongado (más de seis semanas), puede ser preferible instalar sonda de gastrostomía o yeyunostomía; la primera tiene ventajas sobre la segunda porque se ajusta mejor a la fisiología normal. Las indicaciones de alimentación por estas vías, además de ingesta oral insuficiente, consisten en alteraciones de deglución y obstrucción de la parte alta del tubo digestivo; pero también ha resultado útil en algunos casos de absorción intestinal deficiente, fistulas externas, estados hipercatabólicos y en la preparación nutricional preoperatoria. Las necesidades energéticas se pueden calcular en 25 a 30 kcal/kg para satisfacer condiciones basales, y 30 a 35 kcal/kg para mantenimiento, y se utilizan factores de corrección de acuerdo con las condiciones agregadas (cuadro 336-5). Aunque la administración de dieta en cargas rápidas es más fisiológica, sólo conviene usarla en ancianos relativamente estables; se puede administrar cada dos a seis horas, según las necesidades y tolerancia del paciente; en los más graves es preferible la administración continua, que podría ser nocturna.

La alimentación parenteral total tiene las mismas indicaciones que en adultos de menor edad, sobre todo cuando el anciano es incapaz de comer y la alimentación enteral está contraindicada o no es posible efectuarla.

Por último, cuando el anciano requiere apoyo nutricional, además de valorarlo en forma integral es necesario considerar la disposición de la familia y las preferencias del paciente para elegir el tipo de apoyo nutricio (fig. 336-1).

Cuadro 336-3. Contraindicaciones de la alimentación enteral en el adulto mayor

Absolutas
Obstrucción intestinal e íleo
Perforación gastrointestinal y hemorragia
Vómito incoercible
Relativas
Vómito a intervalos
Diarrea intermitente

Cuadro 336-4. Requerimientos energéticos en el adulto mayor según su peso

<i>Estado clínico</i>	<i>kcal/kg</i>
Estado basal	25 a 30
Mantenimiento	30 a 35
Estrés y desnutrición	40
Daño grave y sepsis	40 a 70
Quemaduras extensas	80

Cuadro 336-5. Complicaciones de la alimentación enteral en el adulto mayor**Mecánicas**

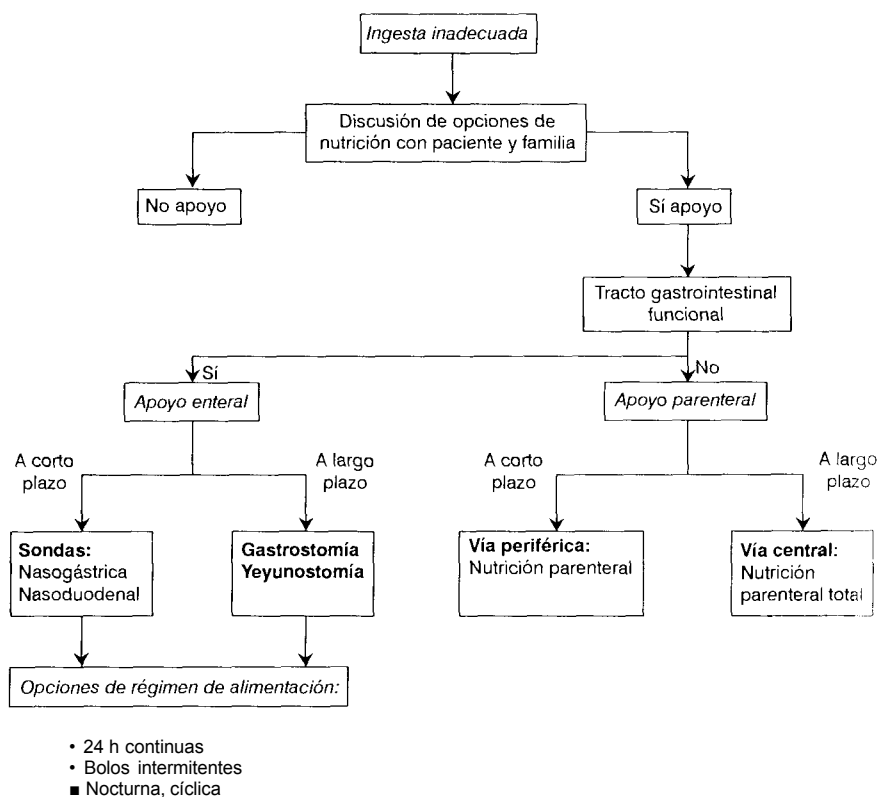
Perforación y erosión nasal
 Reflujo mecánico
 Broncoaspiración

Metabólicas

Hiperglucemia
 Trastorno electrolítico

Gastrointestinales

Diarrea
 Estreñimiento

**Fig. 336-1.** Algoritmo de indicaciones para apoyo nutricional especializado.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Blumerg J. Nutritional needs of seniors. *J Am Coll Nutr.* 1997;16(6):517-23.
- Durrin FV, Lean ME. Nutrition-consideration for the elderly. *En: Brocklehurst JC, Tallis RC, Filli HM (ed). Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology.* 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992;592.
- Gazzotti C, Pepinsfer A, Petrmans J, Albert A. Reproducibilidad interobservadores de la escala nutricional MNA en hospitalización geriátrica. *Año Gerontológico* 1998;11:93-105.
- Harris JA, Benedict FG. Biometric studies of basal metabolism in man. Washington: Carnegie Institute of Washington (Publication 279), 1989.
- Jauffret M, Jusot JF, Bonnefoy R. Marcadores antropométricos y malnutrición en el anciano: interés en la circunferencia de la pantorrilla. *Año Gerontológico* 1998; 11:73-92.
- Lipkin EW. Enteral/parenteral alimentation. *En: Hazzard W, Bierman E, Blass J, et al (ed). Principles of Geriatric Medicine and Gerontology.* 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1994;333.
- Rollins CJ, Thomson C. Nutrition. *En: Bressler R (ed). Geriatric Pharmacology.* New York: McGraw-Hill, 1993;9-39.
- Sullivan D, Lipschitz D. Evaluating and treating nutritional problems in older patients. *Clin Geriatr Med* 1997;13(4):753-68.
- Thomas DR. The role of nutrition in prevention and healing of pressure ulcers. *Clin Geriatr Med* 1997;13(3):497-511.
- Weinsier RL, Hunker EM, Krumbieck CL, et al. Hospital malnutrition: a prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. *Am J Clin Nutr* 1979;32:418.

337 ■ Medicina física y rehabilitación

Luis E. Alvarado Moctezuma

DEFINICIÓN E IMPORTANCIA

La proporción de pacientes ancianos que ingresan en hospitales y quedan con discapacidad parcial o total es de 20% a los 70 años de edad y de 50% a los 85 años. Hay relación directa entre la edad y la discapacidad para las actividades diarias, como comer y vestirse. Cincuenta por ciento de los ancianos internados en instituciones tienen deficiencias para caminar y sufren caídas frecuentes, y 10% de los ancianos hospitalizados desarrollan úlceras de presión. Por estas razones, el concepto de rehabilitación es de particular importancia cuando se trata de la atención a pacientes ancianos.

El propósito de la rehabilitación es restablecer el nivel óptimo de funcionalidad del individuo en las esferas biológica, psicológica y social. Esta rehabilitación suele establecerse en individuos con secuelas y puede lograrse por diversos medios; en muchos casos, éstos son de mayor utilidad en etapas previas a las secuelas, precisamente para evitar que se desarrollen. En el anciano sano conviene aplicar medidas de prevención de discapacidades con base en la revitalización física, mental y social, y disminuir el impacto del proceso de envejecimiento; para ello se debe considerar la cultura, el estilo de vida, la educación, las preferencias, etcétera.

En el anciano sano conviene aplicar medidas de prevención de discapacidades según la revitalización física, mental y social, y disminuir el impacto del proceso de envejecimiento

PROFILAXIS

Como ya se mencionó, no es raro que al final de la hospitalización el anciano se encuentre con mayor discapacidad que en el momento de su ingreso; por ello es muy importante diseñar programas que eviten el desacondicionamiento y que se apliquen durante la

No es raro que al final de la hospitalización el anciano se encuentre con mayor discapacidad que en el momento de su ingreso. El simple reposo en cama por más de tres días es suficiente para producir cambios anatómicos y funcionales, como atrofia de los músculos esqueléticos

hospitalización a todos los ancianos. El simple reposo en cama por más de tres días es suficiente para producir cambios anatómicos y funcionales, como atrofia de los músculos esqueléticos, hipotensión ortostática, disminución del gasto cardíaco, osteoporosis, etc., e incluso complicaciones graves como úlceras por presión, tromboembolia pulmonar y neumonía. La actitud en torno a que además del tratamiento de las enfermedades se requiere manejo preventivo de las discapacidades que propicia la hospitalización, no se ha desarrollado lo suficiente en el médico ni en el resto del personal de salud. Puede incluirse algún terapeuta físico en el equipo multidisciplinario que atiende a pacientes ancianos; pero aun en su ausencia, tienen que establecerse medidas pertinentes. Se recomienda que todos los pacientes ancianos hospitalizados (salvo aquellos con alguna contraindicación) realicen ejercicios isotónicos, isométricos y respiratorios.

OTRAS INDICACIONES

El anciano necesita continuar activo, tanto en el seno de su familia como en la sociedad

Estas recomendaciones no se limitan a pacientes hospitalizados. Conviene aplicarlas en todos los ámbitos de la atención a ancianos (el hogar, el asilo, la consulta externa, etc.), y adiestrar a los familiares para que sirvan de monitores. Se recomienda considerar que cada anciano es diferente; que la capacidad fisiológica disminuye con la edad, pero rara vez constituye un impedimento para realizar ejercicios; que el paciente puede tener una o varias enfermedades crónicas que modulen el programa, y que el anciano necesita continuar activo, tanto en el seno de su familia como en la sociedad.

El término "rehabilitación" se aplica de manera estricta a la superación de secuelas o residuos de la enfermedad (aunque lo mejor es evitarlas); a partir de esto surge la rehabilitación específica especializada. En ancianos, este tipo de rehabilitación suele requerirse en cuatro tipos de secuelas: enfermedad vascular cerebral, fractura de cadera, demencia y enfermedad articular degenerativa.

Los accidentes vasculares cerebrales son los trastornos que dejan mayor discapacidad física, psicológica y social en ancianos

Los accidentes vasculares cerebrales son los trastornos que dejan mayor discapacidad física, psicológica y social en ancianos. En estos casos se requiere apoyo de especialistas en rehabilitación, como terapeutas físicos, para actividades de la vida diaria y del lenguaje, así como psicólogos, trabajador social y otros. La rehabilitación se inicia desde la etapa aguda para evitar neumonía hipostática, escaras de decúbito y deterioro cognoscitivo, y continúa en las fases subaguda y crónica para recuperar funciones residuales, sobre todo de actividades de la vida diaria y de integración psicosocial.

las fracturas de cadera causan más de 200 000 hospitalizaciones anuales en Estados Unidos, casi siempre para tratamiento quirúrgico, que en estas circunstancias debe acompañarse de rehabilitación eficiente

Las fracturas de cadera causan más de 200 000 hospitalizaciones anuales en Estados Unidos, casi siempre para tratamiento quirúrgico; si éste no se acompaña de rehabilitación eficiente puede originar invalidez en el anciano. Aunque la edad, por sí misma, no es contraindicación para la intervención quirúrgica, muchos ancianos, a causa de sus enfermedades, en ejercicio de su autonomía o por falta de recursos no son intervenidos, de manera que la terapia física y la rehabilitación psicológica y social se convierten en el eje de la terapéutica.

El método de rehabilitación es fundamental en el tratamiento de síndromes demenciales, pues la mayor parte de éstos carecen de terapéutica específica. Dicha rehabilitación tiene que enfocarse de manera integral, según el grado de demencia, pero con énfasis en los aspectos mental y funcional, tanto del paciente como de la familia y el cuidador.

La rehabilitación en la enfermedad articular degenerativa puede ser más sencilla, y está al alcance de médicos, enfermeras y el resto del personal de salud. Su propósito no sólo es evitar mayor deterioro funcional o disminuirlo cuando ya se ha instalado, sino contribuir a la reducción del dolor (que es la causa de consulta) y del consumo de medicamentos riesgosos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Barr JO. Conservative pain management of the older patient. *En*: diccionas AA (ed). Geriatric Physical Therapy. St Louis: Mosby Year Book, 1993;283.
- Brummel-Smith K. Rehabilitaron. *En*: Cassel CH, Riesemberg DE, Sorensen LB, et al (ed). Geriatric Medicine. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1990; 125.

- Cooney LM, William TF. Rehabilitaron of specific condition. *En*: Hazzard W, Bierman E, Blass J, et al (ed). *Principies of Geriatric Medicine and Gerontology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1994;349.
- Ebrahim S. Rehabilitation. *En*: Brocklehurst JC, Tallis RC, Fillit HM (ed). *Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992;1038.
- William TF, Cooney LM. Principles of rehabilitation in older persons. *En*: Hazzard W, Bierman E, Blass J, et al.(ed). *Principies of Geriatric Medicine and Gerontology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1994;433.

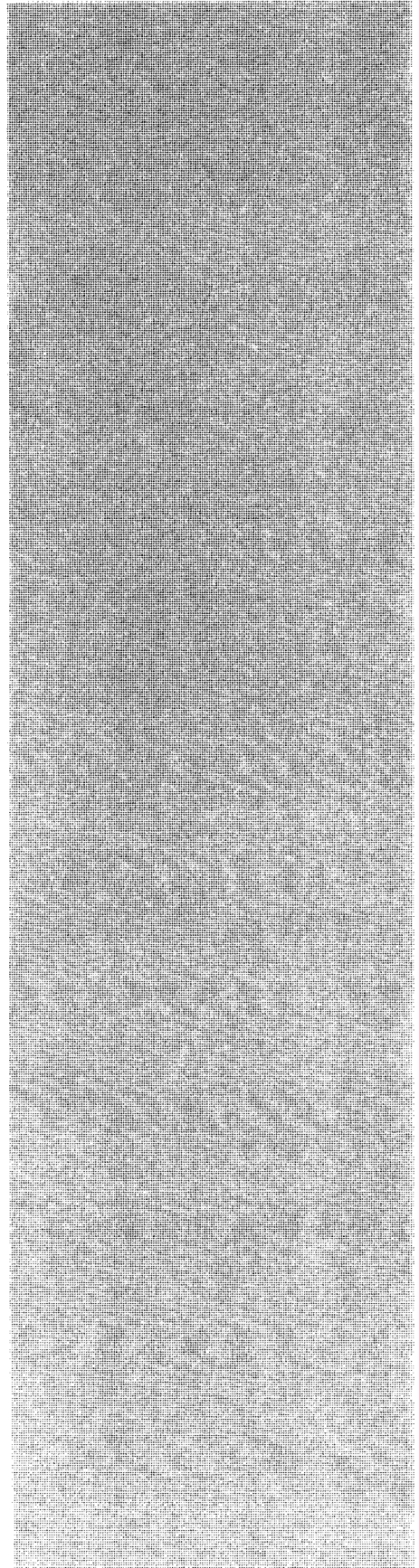
Sección XXIV

Epidemiología clínica

Director de área:
Niels H. Wacher



338. MEDICIÓN Y NORMALIDAD <i>Dolores Mino León</i> <i>Niels H. Wacher</i>	341. TRATAMIENTO <i>Niels H. Wacher</i>
339. CAUSALIDAD <i>Juan Garduño Espinosa</i>	342. PRONOSTICO <i>Juan O. Talavera Piña</i>
340. EL VALOR DIAGNOSTICO DE UNA PRUEBA <i>M. Sigfrido Rangel Frausto</i>	343. LA SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA <i>Niels H. Wacher</i>



338 ■ Medición y normalidad

*Dolores Mino León
Niels H. Wachter*

MEDICIÓN

Definición

Un acto de medición es un proceso cognoscitivo complejo. Requiere percatarse de una cualidad (p. ej., el color de la conjuntiva) y compararla con nuestro acervo de conocimientos (blanca, icterica, eritematosa, etc.); de ahí resulta un juicio (ictérica) que se imprime como dato que se obtuvo del enfermo. La cuantificación requiere más de un acto de medición; corresponde a una expresión resumida, como un promedio o una tasa (fig. 338-1).

Desde el punto de vista conceptual, un acto de medición que se realiza con los órganos de los sentidos equivale al que se efectúa con auxilio de recursos tecnológicos más o menos complejos.

Para el clínico es importante conocer los problemas relacionados con la medición, porque el resultado de este proceso es la materia prima básica para realizar el diagnóstico y establecer el pronóstico y el tratamiento. Un procedimiento de medición ineficaz produce información errónea y en consecuencia decisiones clínicas equivocadas.

Los atributos de la medición

En cualquier medición se pueden buscar dos atributos que no son mutuamente excluyentes: consistencia y validez. La consistencia se refiere al hecho de obtener el mismo resulta-

Para el clínico es importante conocer los problemas relacionados con la medición, porque el resultado de este proceso es la materia prima básica para realizar el diagnóstico y establecer el pronóstico y el tratamiento. Un procedimiento de medición ineficaz produce información errónea y en consecuencia decisiones clínicas equivocadas

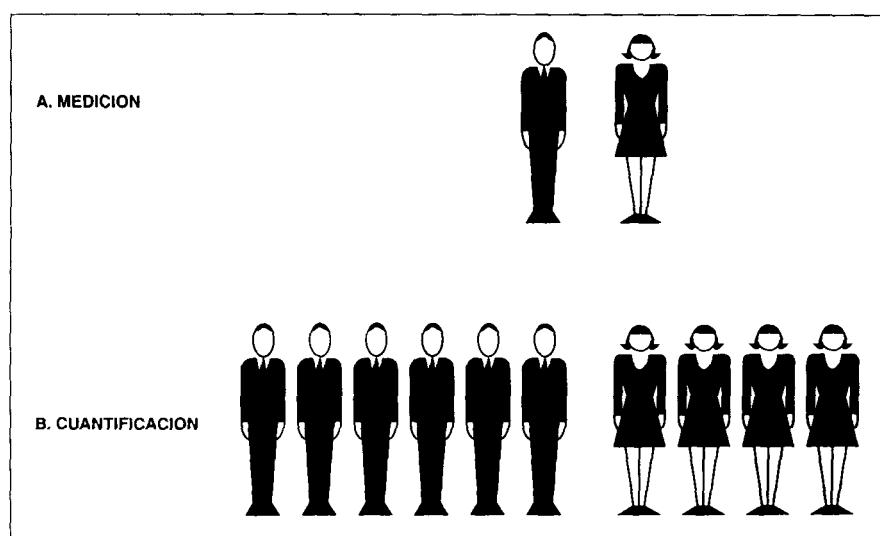


Fig. 338-1. En un acto de medición (A) se percata una cualidad (p. ej., el género). Al cuantificar (B) se expresa en una medida resumida (p. ej., una tasa) una serie de mediciones.

do en cada ocasión en que se realice la medición en las mismas condiciones; para ello importan dos circunstancias: la consistencia intraobservador (cuando un mismo observador o método se repiten) y la consistencia interobservadores (cuando dos o más observadores o métodos se usan para medir lo mismo) (cuadro 338-1).

La validez se refiere a que el resultado sea cierto; esto es relativamente fácil cuando se evalúan pruebas de laboratorio, exámenes de diagnóstico o indicadores de pronóstico, ya que se pueden comparar con una solución patrón de concentraciones conocidas o con el estándar de oro (validez de criterio). En la clínica con frecuencia no se dispone de este estándar de oro (basta con que se intente buscar uno para el dolor, las náuseas, la ansiedad, la depresión, etc.). En estos casos, la validez debe buscarse cuando el resultado de la medición cumple con una serie de hipótesis en las que se relaciona lo que se espera que ocurra (p. ej., cómo se relaciona el dolor agudo con manifestaciones adrenérgicas, cambios conductuales, posición antálgica, etc.) de acuerdo con el estado actual del conocimiento. A esto se le llama validez de "constructo". También se han usado otros términos, como validez de contenido (una mala traducción), que significa en qué grado la medida propuesta cubre todos los aspectos relacionados con el atributo que se pretende medir (p. ej., en muchos fenómenos clínicos importan la frecuencia, la intensidad y la duración, y no sólo la presencia o ausencia del fenómeno), y validez de apariencia (se ejemplifica de manera típica al comparar exámenes escritos y prácticos para evaluar la competencia clínica) (cuadro 338-2).

Error y sesgo

Una medición inconsistente origina error aleatorio o error de medición; de manera característica, las diferencias se encuentran por arriba y por debajo del valor real, y su promedio concuerda con el valor verdadero. Este error se origina en la variación individual, en las diferentes capacidades del evaluador y de sus instrumentos (agudeza auditiva, etc.) y otros; puede medirse (desviación estándar, coeficientes de variabilidad e índices de consistencia) y se soluciona con mediciones por duplicado o mediante el incremento del tamaño de la muestra.

Por otro lado, una medición sin validez da origen al sesgo, es decir, valores que de manera sistemática se alejan del valor verdadero. El sesgo se relaciona más con las condiciones en que se da y con diferencias en el proceso de medición (como ocurre con un aparato descalibrado o un evaluador que usa criterios distintos). Es difícil medirlo y sólo puede remediarse con un diseño apropiado (p. ej., aplicar las mediciones en forma prospectiva y no obtener el dato de un registro imperfecto). Muchos sesgos en la medición se pueden resolver con un proceso que se aplique a todos los sujetos de manera uniforme y con un diseño "a ciegas" o enmascarado (cuando la persona que mide desconoce las hipótesis). El mejor antídoto para el error y el sesgo de medición es contar con un grupo de individuos bien entrenados, que conozcan una definición clara de lo que van a medir, y que hayan pasado por un proceso de certificación externa y un sistema de verificación de la información que se recibe en forma sistemática (fig. 338-2).

Índices clinimétricos

En la clínica se usan mediciones sumarias de fenómenos complejos, las cuales requieren medición simultánea de distintas variables. El clínico experimentado suele hacerlo

Cuadro 338-1. Atributos de la medición

Consistencia

También se le llama reproducibilidad y repetibilidad

Intraensayo o intraobservador

Cuando un mismo evaluador o procedimiento arrojen valores iguales o similares al repetir el procedimiento de medición en la misma muestra o paciente

Interensayo o interobservador

Cuando dos pruebas o dos individuos distintos obtienen el mismo resultado en un mismo sujeto o muestra

Cuadro 338-2. Atributos de la medición

Validez

También se le llama certeza o exactitud; se refiere a que la medición corresponde con el valor verdadero

Tipos de validez

Apariencia. Es una apreciación subjetiva que indica que la medición parece corresponder con lo que intentaba medir

Contenido. Indica que la medición contiene todos los elementos del atributo que se quiere medir

Criterio. El más fácil de evaluar; indica que la medida corresponde al resultado de un estándar (p. ej., si la pruebas de diagnóstico corresponden con una biopsia)

Constructo. Indica que la medición corresponde con otras condiciones que deberían observarse en esta situación (p. ej., si el resultado de una escala para evaluar dolor corresponde con las manifestaciones adrenérgicas y una postura antálgica del paciente)

de manera intuitiva, pero en la investigación y en la educación de los médicos fue necesario ser explícito en el plan de medición. Así nacieron los índices, como el de Apgar, que evalúa cinco variables para conocer el estado de un recién nacido y se expresa en una sola calificación (de cero a diez); así funcionan también otros instrumentos de uso habitual, como la escala de Glasgow (tres variables), el APACHE II (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*) (tres subescalas y más de 15 variables) y muchos más que exploran bienestar, calidad de vida y otros aspectos. En estos casos, la evaluación del índice puede resultar más compleja. Sin embargo, es el clínico quien a fin de cuentas decide si es útil o no. Este juicio no depende tanto de los resultados de la evaluación estadística del índice (aunque la concordancia es un requisito indispensable). La evaluación depende más bien de una serie de juicios de valor que el clínico debe hacer con relación a los usos y aplicaciones de este instrumento (cuadro 338-3); Feinstein la llamó "teoría de la sensibilidad", que se refiere más bien a que algo tenga sentido (*sense*, en inglés) y no a la evaluación de una prueba de diagnóstico. De esta manera, el uso de índices clinimétricos depende también del "juicio clínico".

Una vez que se obtienen resultados confiables de una medición se puede usar información; lo primero que se requiere es saber si lo que se obtuvo es lo esperado o lo normal.

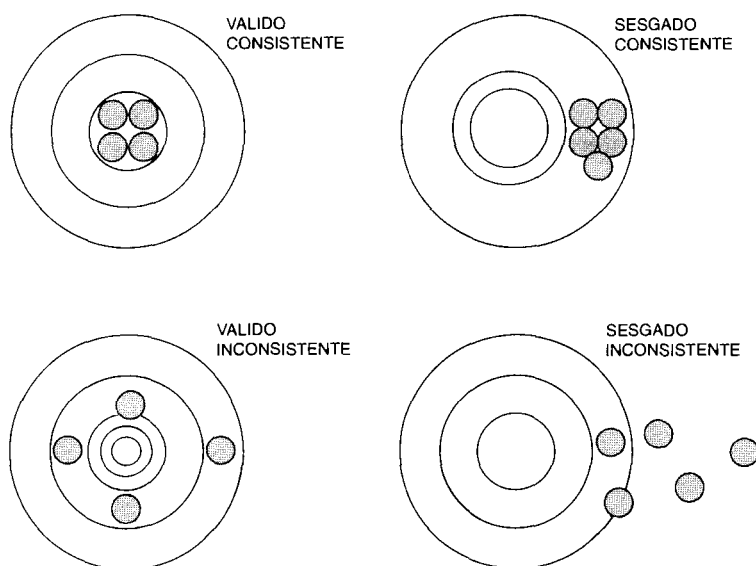


Fig. 338-2. Error y sesgo. El error aleatorio puede estimarse y corregirse con más mediciones, el sesgo no.

Cuadro 338-3. Teoría de la sensibilidad

Para que una nueva escala sea útil debe cumplir los siguientes requisitos:

- Debe adecuarse al propósito de la medición y al marco de referencia en que se usará
- Debe contener todas las variables importantes. Cada variable debe justificarse clínicamente con base en la fisiopatología y la connotación clínica o biológica del fenómeno
- Debe ofrecer resultados consistentes
- Las escalas de medición de las variables deben permitir que discrimine fenómenos o diferencias clínicamente importantes
- Debe tener validez de apariencia (cuál es la evidencia que arroja, qué tan coherentes son sus componentes, qué papel juega el sujeto de la medición, etc.)
- Debe tener validez de contenido (cuál es la calidad de los datos que ofrece, qué variables incluye, qué peso tiene cada una de ellas en el puntaje final, etc.)
- Debe ser de uso fácil

NORMALIDAD

Definición

El intervalo de lo normal es un concepto que se desarrolló con la intención de identificar los valores característicos de alguna variable en un conjunto de individuos, y permite entender la variabilidad como una característica más de las personas.

El término normal se puede definir desde varios puntos de vista (cuadro 338-4), pero en medicina lo normal se define sobre todo a partir de dos enfoques: el primero se refiere a lo que es más frecuente y se denomina criterio "estadístico"; el segundo designa lo que es deseable y se llama concepto "correlacionado".

Con el primer criterio, lo normal es lo frecuente o común y lo anormal es lo inusual o poco frecuente; para definir los límites entre ambos se hace referencia a algún modelo matemático, como la distribución de Gauss, Poison, etc. Con el segundo criterio, lo normal es sinónimo de sano, más allá de que esto sea frecuente o no; siempre se considera en relación con algún atributo biológico (por ello se denomina criterio "correlacionado") y requiere que se establezca de manera previa y con claridad a qué se le llama sano.

El intervalo de lo normal es descriptivo, no es diagnóstico, ya que los resultados fuera de lo normal también pueden corresponder a variaciones que se deben al azar y con cambios fisiológicos no relacionados con enfermedad (embarazo, edad y otros).

En medicina clínica, mencionar normalidad implica comparar los resultados de un sujeto con los de un estándar que siempre resulta del estudio de un grupo de individuos considerados "sanos". En estos grupos se calculan los límites que distinguen lo normal de lo anormal.

Construcción del intervalo de normalidad

Deben considerarse varios aspectos. En principio, tienen que localizarse los sujetos que se consideran normales o sanos (cuadro 338-5); en ellos se aplica la prueba de referencia, se registran los resultados y se elabora el análisis de la información.

Si se decidió utilizar un criterio estadístico, podrán obtenerse datos con relativa rapidez y economía. Cuando se usa este procedimiento, siempre se corre el riesgo de etiquetar a una proporción (en forma típica, 5%) de sujetos normales o sanos como anormales. Es posible imaginar lo que ocurriría en estudios de escrutinio y "chequeos"

Cuadro 338-4. Criterios de normalidad

<i>Tipo</i>	<i>Criterio</i>
Estadístico	Lo frecuente
Correlacionado o clínico	Lo deseable (p. ej., sano)
Moral, jurídico, etc.	Lo esperado o lo normado

En medicina clínica, mencionar normalidad implica comparar los resultados de un sujeto con los de un estándar que siempre resulta del estudio de un grupo de individuos considerados "sanos". En estos grupos se calculan los límites que distinguen lo normal de lo anormal

Cuadro 338-5. Criterios estadísticos para construir intervalos de normalidad

1. Origen de los sujetos normales:
 - a. Población abierta a la comunidad (método idóneo)
 - b. Familiares sanos de los enfermos (pueden ser heterocigotos o portadores asintomáticos)
 - c. Voluntarios sanos (pueden ser sistemáticamente distintos de la gente común)
 - d. Pacientes de "check-up" (revisión) (pueden ser enfermos asintomáticos)
 - e. Otros
2. Identificar criterios para "sano" (ausencia de síntomas)
3. Establecer el criterio de frecuente o normal (p. ej., 95 o 99%)
4. Definir en qué sitio quedan los "anormales" (p. ej., extremo superior o inferior, ambos lados, simétrico)
5. Seleccionar el modelo estadístico apropiado (Gauss, Poison, binominal, etc.) y ejecutar la prueba

en que se solicitan de manera rutinaria numerosas pruebas a individuos sanos sin indicación clínica explícita.

Si se eligió un criterio correlacionado, debe seleccionarse el indicador más útil (cuadro 338-6), lo cual resulta más sencillo que buscar sujetos en perfecto estado de salud física, mental y social. Este criterio resulta más lógico para el clínico, ya que se relaciona con los problemas que enfrenta de manera cotidiana. Tiene los inconvenientes de requerir grupos más grandes de sujetos, ser más costoso y llevar más tiempo para realizarse. Los diferentes indicadores pueden arrojar distintos límites entre normal y anormal, según el uso que se les dé. Además, la distribución de valores normales y anormales puede sobreponerse.

Cómo usar e interpretar los resultados

Para el clínico es relevante saber cómo se obtienen estos valores para evaluar y ponderar el uso que les dará y para interpretarlos. En este sentido, lo más importante es saber qué clase de sujetos sanos se estudiaron y si son semejantes a la población que atiende; también qué tipo de análisis estadístico se realizó y cuáles son sus limitaciones (hay que recordar los problemas de criterio estadístico). Por ejemplo, al tratar de definir el valor esperado de una medición de hemoglobina, el médico debe saber si en la muestra estudiada hay individuos que viven en una altitud similar a la suya, y si las proporciones de varones y mujeres, y de jóvenes y viejos, son parecidas; en todo caso, si los valores esperados o normales consideran estas diferencias. De lo contrario, es probable que deba consultarse otra fuente de información; si no la hay, el médico puede considerar determinarlos por sí mismo.

CONCLUSIÓN

A pesar del extraordinario desarrollo tecnológico que permite hacer mediciones cada vez más sofisticadas del cuerpo humano, los fenómenos clínicos más importantes son de naturaleza subjetiva. El reto para el clínico es convertir estos fenómenos en datos duros (consistentes, objetivos, etc.), de manera que puedan someterse a un análisis que lleve a conclusiones válidas. La incursión de psicólogos y otros investigadores de ciencias sociales ha ocasionado que el lenguaje relacionado con aspectos formales de la

A pesar del extraordinario desarrollo tecnológico que permite hacer mediciones cada vez más sofisticadas del cuerpo humano, los fenómenos clínicos más importantes son de naturaleza subjetiva

Cuadro 338-6. Criterios correlacionados para construir intervalos de normalidad

1. Seleccionar el indicador apropiado:
 - a. Diagnóstico (probabilidad de tener una enfermedad)
 - b. Pronóstico o riesgo (probabilidad de sufrir una complicación o una enfermedad en el futuro)
 - c. Terapéutico (probabilidad de curarse o beneficiarse con un tratamiento)
2. Indicar precisamente en qué condiciones y a quién se aplican los resultados

medición en medicina se vuelva inescrutable para el clínico. El médico toma decisiones acertadas con base en la información que obtiene de sus enfermos.

Es importante para el clínico conocer la forma en que se realizan los procesos de medición, las fallas en que pueden incurrir y de qué manera pueden remediarse. Tiene especial interés saber con qué bases se decide en estos procesos de medición cuáles serán los valores normales o esperados de lo que se midió. No todos los criterios que se aplican en la actualidad tienen su origen en las necesidades del médico. El fenómeno salud-enfermedad no siempre obedece a modelos teóricos como los de Gauss, Bernoulli o Poisson. La responsabilidad de lo que ocurre con el enfermo aún es del médico y es él quien debe asegurarse de tener información de la mayor calidad para tomar decisiones apropiadas con sus enfermos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Castellanos A, Vázquez I, Wachter N. ¿Qué es un sesgo? Asociación de Medicina Interna de México. *Temas de Medicina Interna* 2. México: Nueva Editorial Interamericana, 1994;237-47.
- Feinstein A. Clinical judgment revisited: the distraction of quantitative models. *Ann Intern Med* 1994; 120:799-805.
- Feinstein A. *Clinimetrics*. New Haven: Yale University Press, 1987:272.
- Mino D, Castellanos A, Wachter N. ¿Cómo evaluar la consistencia de mis datos? *Rev Méd EMSS* 1994;32:473.
- Streiner D, Norman G. *Health measurement scales. A practical guide to their development and use*. Oxford: Oxford University Press, 1989:175.

339 ■ Causalidad

Juan Garduño Espinosa

INTRODUCCIÓN

Se ha definido una causa como "un evento o un estado de la naturaleza que inicia o permite, solo o en conjunto con otras causas, una secuencia de eventos que resultan en un efecto"

Los factores de riesgo pueden ser internos (propios del individuo) o externos (provenientes del medio ambiente)

Uno de los objetivos centrales de la epidemiología clínica es el estudio de los factores que contribuyen a explicar la ocurrencia de enfermedades. El marco teórico que sustenta esta indagación es la multicausalidad, la cual afirma que la pérdida del estado de salud resulta de la presentación concurrente y aleatoria de conjuntos variables de factores individuales. Estos elementos se agrupan bajo el nombre genérico de factores de riesgo, que desde una perspectiva epidemiológica se definen como aquellas características que aumentan la probabilidad de que una persona sana desarrolle una enfermedad. Para fines del presente capítulo, el factor de riesgo se considera como "causal" cuando su presencia contribuye a explicar la ocurrencia de una enfermedad, y como "marcador causal" cuando sólo aumenta la probabilidad de que se presente el efecto, sin que su presencia ayude a explicar la aparición del padecimiento. Se ha definido causa como "un evento o un estado de la naturaleza que inicia o permite, solo o en conjunto con otras causas, una secuencia de eventos que resultan en un efecto".

Los factores de riesgo pueden ser internos (propios del individuo) o externos (provenientes del medio ambiente). Entre los primeros se encuentran los factores genéticos (p. ej., hipercolesterolemia de tipo familiar que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria) y las características físicas y conductuales o de estilo de vida (como fumar, que incrementa el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar). Los factores del medio ambiente pueden corresponder a agentes presentes en la naturaleza, externos al individuo (como microorganismos), o factores derivados de la organización social (como pérdida del trabajo, estado civil, etcétera).

En la evaluación de la causalidad, la epidemiología clínica proporciona dos clases de ayuda. Por un lado, ha desarrollado estrategias para evaluar la literatura médica, las

cuales permiten a los médicos formarse un juicio sobre la validez de la evidencia relacionada con los factores de riesgo que se publican. Por otra parte, contribuye a identificar dichos factores a través de la investigación y genera información que incrementa la comprensión de la causalidad en medicina; en consecuencia, facilita la toma de decisiones clínicas más racionales.

ASPECTOS CONCEPTUALES

En el área de la ciencia de la salud, las estrategias para establecer causalidad son variadas, con bases filosóficas en ocasiones contrapuestas. La búsqueda de factores de riesgo y de causalidad es una característica distintiva de la epidemiología clásica, que tiene como objetivo fundamental determinar las causas (con un enfoque multicausal) de las enfermedades, a fin de prevenirlas. La investigación biomédica pretende también identificar las causas, aunque para hacerlo indaga en los niveles más elementales de la composición biológica humana (corriente de pensamiento conocida como reduccionismo). En este último caso, la orientación descansa más en la teoría unicausal como sustento para explicar la enfermedad (p. ej., el proyecto "genoma humano").

La epidemiología clínica, por su parte, se interesa en las causas con un enfoque multicausal y holístico, en el cual se afirma que para atender la pérdida de la salud deben considerarse aspectos biológicos elementales y niveles de mayor complejidad, que son más que la suma de componentes moleculares, celulares y tisulares. Además, enfatiza la inclusión del nivel social en que se ha desenvuelto históricamente el paciente.

En el área de la ciencia de la salud, las estrategias para establecer causalidad son variadas, con bases filosóficas en ocasiones contrapuestas

CRITERIOS DE CAUSALIDAD

Modelo de Hill

En el siglo xx se desarrollaron diversos intentos para elucidar cuándo un factor es causal. Un conjunto de criterios que resumió de manera exitosa los trabajos desarrollados en el área hasta el decenio de 1970 fueron los propuestos por Austin Bradford Hill (cuadro 339-1), que comprenden ocho aspectos cuyo cumplimiento proporciona evidencia de causalidad. Los trabajos pioneros de Yerushalmy, Palmer, Lilienfeldy Sartwell, publicados en 1959, aportaron el conjunto de ideas que dieron origen a esta estrategia de evaluación causal; dichos autores buscaron identificar una metodología aplicable a la evaluación de la causalidad en enfermedades crónicas no infecciosas. En 1964, el Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service en Estados Unidos significó un nuevo avance al evaluar la relación causal entre tabaquismo y salud. Una de las conclusiones más importantes de ese comité fue que "el significado causal de una asociación es un asunto de juicio que va más allá de cualquier afirmación de probabilidad estadística". Hill hizo una síntesis de este conglomerado de ideas en un artículo clásico publicado en 1965.

Antes de aplicar los criterios de Hill, lo primero que se requiere para considerar que un factor es de riesgo es demostrar que tiene relación estadística con el efecto. Una

Cuadro 339-1. Criterios de causalidad de Hill

1. Los diseños experimentales son más poderosos que los observacionales; de estos últimos, el más poderoso es la cohorte
2. Es más probable que una asociación poderosa (riesgo relativo o razón de momios elevada) sea verdadera
3. Consistencia
4. Adecuada relación temporal (causa antes que el efecto)
5. Dosis (o duración de la exposición) efecto
6. Plausibilidad biológica y epidemiológica
7. Especificidad
8. Analogías

vez cumplida esta condición, el factor identificado debe someterse a evaluación complementaria mediante un conjunto de criterios no estadísticos. La concordancia de los hechos estudiados con estos criterios reforzará la existencia de una asociación causal. Una relación incompleta e insuficiente con los criterios permitirá definir al factor sólo como marcador de la enfermedad. Los criterios de causalidad resumidos por Hill son:

Los diseños experimentales tienen mayor fortaleza que los diseños observacionales para evaluar causalidad

Algunos autores consideran la consistencia como el indicador de causalidad más importante

1. *Diseño del estudio.* Los diseños experimentales tienen mayor fortaleza que los diseños observacionales para evaluar causalidad.
2. *Fuerza de la asociación.* Es más probable que una asociación fuerte y estadísticamente significativa represente una relación causa-efecto que una asociación débil. La fuerza de la asociación se cuantifica mediante el riesgo relativo o mediante la razón de momios (riesgo relativo estimado o razón de productos cruzados).
3. *Consistencia.* Esta característica se deriva del hecho de que varios investigadores, que utilizan diferentes diseños de investigación en distintos tiempos y circunstancias, y con diversas poblaciones, obtienen resultados que apoyan la vinculación entre el factor de riesgo y el efecto propuesto. Por ejemplo, la relación entre cáncer pulmonar y hábito de fumar se ha identificado en estudios que utilizan diferentes tipos de diseño: estudios experimentales han mostrado en animales de laboratorio los efectos perniciosos del tabaco, y estudios de cohortes, de casos y controles, y transversales en diferentes poblaciones también han mostrado esta relación en humanos. Algunos autores consideran este criterio como indicador de causalidad como el más importante.
4. *Relación temporal.* La relación lógica entre un factor causal y su efecto mantiene que la causa debe preceder al efecto. Este criterio se considera indispensable para la evaluación de causalidad, y a pesar de que esta secuencia puede parecer obvia, en ocasiones es difícil mostrarla. En particular, los estudios transversales, y de casos y controles, pueden fallar con facilidad en este aspecto.
5. *Relación dosis-respuesta.* Este criterio se refiere a que en la medida en que aumenta la exposición al factor de riesgo se incrementa la frecuencia o intensidad con que se presenta el efecto. No siempre es posible mostrar la existencia de este tipo de relación; sin embargo, la evidencia de causalidad se reforzará en los casos en que sea posible; p. ej., en la relación causal entre cáncer de pulmón y hábito tabáquico se ha mostrado una clara relación de dosis-respuesta. En ocasiones, algunos factores de riesgo presentan un nivel crítico o umbral a partir del cual, a pesar de que aumente la "dosis" de exposición, ya no se observa incremento en la intensidad del efecto. Por ello este criterio no siempre resulta predecible desde el punto de vista teórico.
6. *Plausibilidad biológica y epidemiológica.* Los factores de riesgo deben considerarse con el estado del conocimiento existente, tanto biológico como epidemiológico. Por ejemplo, en la relación entre cáncer pulmonar y hábito tabáquico hay evidencia de que el humo del tabaco contiene diversas sustancias tóxicas que pueden producir transformaciones celulares al ponerse en contacto con los epitelios, de tal modo que la hipótesis de que fumar se vincula causalmente con cáncer es consistente con el marco teórico existente en la actualidad (plausibilidad biológica); asimismo, la hipótesis de que el virus de la inmunodeficiencia humana se relaciona causalmente con el síndrome de inmunodeficiencia humana es plausible desde el punto de vista epidemiológico, porque en los lugares en que se comprobó mayor prevalencia de ese virus se ubicó el inicio de la epidemia.
7. *Especificidad.* Es uno de los criterios de causalidad propuestos originalmente por Koch; sin embargo, es uno de los más débiles. Se refiere a que hay una causa única y característica para cada efecto. No obstante, en el marco multicausal, el único reducto en que pueden identificarse relaciones causales específicas son algunas enfermedades genéticas en que ciertas alteraciones genómicas aisladas pueden explicar la ocurrencia de un padecimiento particular. Otras alteraciones genéticas requieren la presencia de alteraciones genéticas agregadas o de factores ambientales para manifestarse; en estos casos no puede invocarse una relación específica, ya que las variaciones del complejo multicausal resultante pueden vincularse con diferentes enfermedades. En el caso de las enfermedades infecciosas, en general no se identifican relaciones específicas, ya que se requiere la presencia de factores co-

La especificidad es uno de los criterios de causalidad propuestos originalmente por Koch; sin embargo, es uno de los más débiles

existentes como desnutrición, fatiga, alteraciones inmunitarias y otras para que se presente este tipo de enfermedades, lo que suele asociarse a la vinculación de un mismo germen con diferentes entidades clínicas.

8. *Analogía*. Es el criterio más débil de todos los propuestos por Hill. Se refiere a que la existencia de una relación causal análoga a la que está en consideración puede apoyar la causa hipotética bajo estudio, siempre y cuando pueda invocarse un mecanismo similar a la asociación que se busca. Los criterios de consistencia y relación temporal son los más importantes, en tanto que la ausencia de una relación temporal descarta la relación causal. La falta de los otros criterios no anula la posibilidad de validez de la hipótesis causal, si bien puede disminuir su fortaleza.

La analogía es el criterio más débil de todos los propuestos por Hill

Modelos alternativos de causalidad

Falsacionismo

Una corriente filosófica influyente en nuestros días, que encabeza Karl Popper, asegura que nunca podemos estar seguros de que una relación sea causal y que lo más que podemos hacer es aproximarnos a dicha conclusión. Para Popper, el valor de una hipótesis (causal) depende del grado en que ésta pueda probarse, y en consecuencia de la magnitud en que sus predicciones sean potencialmente refutables. Así, la utilidad de una hipótesis (causal) depende de que contenga dos características: a) los fenómenos que predice la hipótesis están disponibles para observación (cuando esto no sucede, la hipótesis no es científica), y b) la hipótesis debe tener un contenido empírico amplio, lo que permite identificar muchos fenómenos que son incompatibles con ella. La potencial aplicación del pensamiento de Popper a la causalidad en medicina ha sido motivo de encendido debate.

Otros modelos de causalidad consisten en falsacionismo (K. Popper); modelo de Henle-Koch (tuberculosis); causa suficiente-componente (K. Rothman); otros modelos

Modelo de Henle-Koch

Estos criterios suelen utilizarse aún; sin embargo, su empleo se restringe a causas de origen infeccioso. Esta propuesta se orienta en un sentido unicausal y tiene un enfoque operacional, por lo que su poder explicativo es escaso. Koch sugirió tres postulados; el primero se divide a su vez en dos apartados: a) el germen debe presentarse en todos los casos de enfermedad, y b) la presencia del parásito debe contribuir a explicar los cambios patológicos y el curso clínico de la enfermedad. El segundo postulado se refiere a que el microorganismo no debe presentarse en otras enfermedades, y no debe identificarse en forma fortuita y no patógena. El tercer postulado se divide a su vez en dos afirmaciones: a) el germen debe aislarse siempre a partir de organismos enfermos y se puede hacer que crezca en cultivo puro, y b) el parásito así recuperado debe producir la enfermedad cuando se inocula en sujetos sensibles. Se ha reconocido la limitación de estos postulados aun en enfermedades infecciosas; sin embargo, este modelo de evaluación causal se mantiene vigente por su importancia histórica y su potencial aplicación dependiente de los avances tecnológicos.

Modelo de la causa suficiente-componente

Una alternativa con cierto poder explicativo es la de Kenneth Rothman, en la cual se sugiere que "una causa suficiente" para producir una enfermedad se conforma por un conjunto de factores, algunos necesarios y otros no. Los factores necesarios deben estar presentes siempre para que ocurra el efecto; p. ej., *Mycobacterium tuberculosis* es necesario para que aparezca la tuberculosis. Sin embargo, este factor no es capaz por sí solo de explicar la ocurrencia de la enfermedad; para ello deben presentarse otros elementos, a los que Rothman denomina componentes (en el caso de la tuberculosis corresponden a desnutrición, grado de educación, etc.). La suma de causas necesarias y componentes puede explicar la ocurrencia del efecto (tuberculosis), y en conjunto constituyen la causa suficiente. Se considera suficiente una causa que de manera inevitable produce el efecto.

En el área de la salud no se requiere identificar todos los factores de una causa suficiente para establecer medidas preventivas. Así, cuando se propuso evitar el consumo de agua de ciertos pozos para prevenir el cólera, aún no se conocía *Vibrio cholerae*,

En el área de la salud no se requiere identificar todos los factores de una causa suficiente para establecer medidas preventivas. Así, cuando se propuso evitar el consumo de agua de ciertos pozos para prevenir el cólera, aún no se conocía *Vibrio cholerae*

causa necesaria para que ocurra la enfermedad. Los factores que conforman una causa suficiente pueden tener efecto sinérgico, que también se conoce como modificación del efecto o interacción positiva. La sinergia puede definirse como la relación entre factores que presentan un efecto común de mayor magnitud a la que se esperaría por la suma de sus efectos individuales y separados. Por otra parte, el periodo de latencia (que se define como el intervalo que transcurre entre la acción de la primera causa componente y la primera manifestación de enfermedad) puede explicarse como el tiempo necesario para la acumulación de una causa suficiente.

Un problema importante con este modelo es que carece de poder predictivo. Así, cuando se desea predecir determinado efecto, siempre puede conjuntarse una causa suficiente con base en elementos presentes y relacionados teóricamente. Por esta razón el modelo nunca fallará, su comportamiento será infalible y en consecuencia su utilización será siempre adecuada.

Otros modelos

Se han propuesto modelos de causalidad alternativos, algunos derivados de la filosofía y de la estadística, como los modelos contrafactuales, y otros procedentes de las ciencias sociales, como los modelos causales gráficos. La imperfección de los modelos propuestos hasta ahora conduce a identificar la causalidad en medicina como un problema en espera de mejores soluciones

Se han propuesto modelos de causalidad alternativos, algunos derivados de la filosofía y de la estadística, como los modelos contrafactuales, y otros procedentes de las ciencias sociales, como los modelos causales gráficos. La imperfección de los modelos propuestos hasta ahora conduce a identificar a la causalidad en medicina como un problema en espera de mejores soluciones. Para los especialistas en medicina interna, una línea de pensamiento prometedora, que constituye a la vez un reto intelectual de primer orden, es la elaboración de un modelo unificador de causalidad que contribuya a una mejor comprensión de la enfermedad humana.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Evans AS. Limitations to Koch's postulates. *Lancet* 1977;2:1277-8.
- Feinstein AR. Scientific standards vs. statistical associations and biologic logic in the analysis of causation. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:481-92.
- Garduño-Espinosa J, Fajardo-Gutiérrez A, Cuevas-Urióstegui ML, Martínez-García MC. Causalidad: puente entre la medicina y la filosofía de la ciencia. *Ciencia y Desarrollo* 1992; 18:42-51.
- Gehlbach SH. Interpretation: causes. *En: Gehlbach SH. Interpreting the Medical Literature*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1993;214-30.
- Knapp RG, Miller MC. Risk and causality. *En: Knapp RG, Miller MC. Clinical Epidemiology and Biostatistics*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992; 109-30.
- Pearce N. White swans, black ravens, and lame ducks: necessary and sufficient causes in epidemiology. *Epidemiology* 1990; 1:47-50.
- Rothman KJ. Causes. *Am J Epidemiol* 1976; 104:587-92.
- Sartwell PE. On the methodology of investigations of etiologic factors in chronic diseases. Further comments. *J Chron Dis* 1959; 10:61-3.
- Stehbens WE. The concept of cause in disease. *J Chron Dis* 1985;38:947-50.
- Weiss NS. Inferring causal relationships: elaboration of the criterion of "dose-response". *Am J Epidemiol* 1981;113:487-90.

340 ■ El valor diagnóstico de una prueba

M. Sigfrido Rangel Frausto

INTRODUCCIÓN

Con mucha frecuencia, el clínico toma decisiones diagnósticas y terapéuticas con base en estudios realizados en sus pacientes, y es raro que se pregunte si el resultado de los

misimos es suficiente para establecer un tratamiento o realizar un diagnóstico sin temor a equivocarse. La aplicación correcta del método epidemiológico para resolver estas interrogantes permite al clínico tomar decisiones más apropiadas de acuerdo con la evidencia aportada por las pruebas.

Una prueba diagnóstica idónea es la que arroja un resultado correcto cada vez que se aplica; es decir, resulta positiva en todos los sujetos enfermos y negativa en los sanos. Por desgracia, es difícil que las pruebas diagnósticas sean perfectas.

Una prueba diagnóstica puede arrojar cuatro resultados posibles: *a)* verdadero positivo (VP): la prueba es positiva y el paciente tiene la enfermedad; *b)* falso positivo (FP): la prueba es positiva pero el paciente no tiene la enfermedad; *c)* falso negativo (FN): la prueba es negativa pero el paciente tiene la enfermedad, y *d)* verdadero negativo (VN): la prueba es negativa y el paciente no tiene la enfermedad. La mejor prueba diagnóstica es, entonces, la que tiene menos falsos positivos y negativos; es decir, responde en forma correcta a lo que se quiere saber.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

La validez de una prueba, que podría definirse como su habilidad para distinguir entre sujetos enfermos y sujetos que no lo están, tiene dos componentes: sensibilidad y especificidad. La sensibilidad permite identificar de manera correcta a aquellos individuos que tienen la enfermedad, y por lo tanto es la proporción de verdaderos positivos entre los enfermos (verdaderos positivos y falsos negativos). La especificidad, en cambio, permite identificar en forma correcta a quienes no tienen la enfermedad, y por lo tanto es la proporción de verdaderos negativos entre todos los sanos (verdaderos negativos y falsos positivos) (cuadro 340-1).

Desde luego, para conocer la validez de una prueba es necesario compararla con un grupo de sujetos que se sabe están enfermos y con otro grupo de sujetos que se sabe están sanos. Es decir, compararla contra un estándar de oro, que en condiciones ideales debe ser aquello que permite identificar sin equivocaciones a los sujetos realmente enfermos. Sin embargo, el estándar es con frecuencia otra prueba de laboratorio, el examen histopatológico de un tejido o el conjunto de signos y síntomas característicos de una enfermedad en particular. Es decir, con frecuencia es necesario construir el estándar, ya que no se tiene una sola prueba que permita identificar de manera inequívoca a los enfermos.

Una prueba tiene por lo general distintos grados de sensibilidad y especificidad; como es difícil que ambas sean iguales a 100%, el médico debe decidir qué sacrificar: ¿es mejor una prueba muy sensible aunque no sea muy específica, o es mejor una prueba no muy sensible pero muy específica? Se puede tener sensibilidad alta (cerca de 100%), pero si la especificidad es baja, no es una buena prueba. Por ejemplo, si se dispone de una nueva prueba para el diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (cuadro 340-2) con sensibilidad de 98% (es decir, la prueba tiene 2% de falsos negativos o sujetos positivos que no tuvieron una prueba positiva) y especificidad de 70% (o 30% de pacientes que son negativos pero tuvieron una prueba positiva), y se tiene otra prueba cuya sensibilidad y especificidad es de 90 y 85 %, respectivamente (es decir, en 10% de las ocasiones la prueba arroja un resultado negativo cuando el sujeto en realidad está infectado y en 15% da un resultado positivo cuando no está

Una prueba tiene por lo general distintos grados de sensibilidad y especificidad; como es difícil que ambas sean iguales a 100%, el médico debe decidir qué sacrificar: ¿es mejor una prueba muy sensible aunque no sea muy específica, o es mejor una prueba no muy sensible pero muy específica?

Cuadro 340-1. Cálculo de la sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica

Resultado de la prueba	Enfermos	Sanos
Positiva	Verdaderos positivos	Falsos positivos
Negativa	Falsos negativos	Verdaderos negativos

Sensibilidad: verdaderos positivos/verdaderos positivos + falsos negativos.

Especificidad: verdaderos negativos/verdaderos negativos + falsos positivos.

Al ser proporciones, la sensibilidad y la especificidad se expresan en porcentajes; por lo tanto, una prueba es mejor (validez) si su sensibilidad y especificidad se aproximan o son iguales a 100%.

Cuadro 340-2. Ejemplo de sensibilidad y especificidad de una prueba para diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia humana

Resultado de la prueba	Enfermos	Sanos
Positivo	98	30
Negativo	2	70
Totales	100	100

Sensibilidad: $98/98 + 2 = 98\%$.Especificidad: $70/70 + 30 = 70\%$.

infectado) (cuadro 340-3), ¿cuál es mejor? Todo depende de que se pueda dar el lujo de tener muchos enfermos que no se detecten como tales o si se prefiere, tener muchos pacientes clasificados de manera falsa como enfermos. En este caso particular, de primera intención parece mejor detectar a los enfermos sin importar que haya equivocación, ya que es mejor tratar a todos los sujetos que permitir a algunos infectados seguir transmitiendo la enfermedad; pero si se recuerda el estigma social que acarrea ser portador de esta infección, resulta excesivo tener 30% de falsos positivos. En estos casos, lo idóneo es disponer de otra prueba menos sensible pero más específica, que al aplicarse en la primera población de sujetos ayude a distinguir los falsos positivos de los verdaderos positivos; es decir, una prueba confirmatoria.

CURVAS ROC

En pruebas cuyos resultados sean continuos es necesario establecer puntos de corte que separen a los sujetos enfermos de los no enfermos; sin embargo, la línea entre ambos puede no estar tan clara que algunos sujetos normales no caigan dentro de los enfermos, o viceversa.

Por ejemplo, como primera instancia podría suponerse que si se eleva el punto de corte para establecer el diagnóstico de una enfermedad, se podrían detectar todos los sujetos enfermos, pero también se omitiría un número importante de ellos; si se baja el punto de detección, se detectarían todos los sujetos enfermos pero también se detectarían como enfermos algunos que en realidad están sanos. Es decir, para elegir el punto de corte de nuevo hay que decidir si queremos una prueba muy sensible pero poco específica o una prueba específica pero menos sensible.

Una mejor forma de elegir el punto de corte es realizar una curva ROC (*receiver-operator characteristic*). En esta curva se pueden seleccionar varios puntos de corte y determinar la sensibilidad y especificidad en cada uno. La prueba idónea es la que se encuentra en la porción izquierda y alta de la curva, cercana a 100% de sensibilidad y especificidad.

VALORES PREDICTIVOS

La sensibilidad y especificidad permiten saber qué tan buena es una prueba para identificar a enfermos y no enfermos; pero ante un paciente con prueba positiva interesa además saber cuál es la probabilidad de que en realidad tenga la enfermedad, y si la prueba es negativa, cuál es la probabilidad de que realmente esté sano

La sensibilidad y especificidad permiten saber qué tan buena es una prueba para identificar a enfermos y no enfermos; pero ante un paciente con prueba positiva interesa

Cuadro 340-3. Ejemplo de sensibilidad y especificidad de una prueba para diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia humana

Resultado de la prueba	Enfermos	Sanos
Positivo	90	15
Negativo	10	85
Totales	100	100

Sensibilidad: $90/90 + 10 = 90\%$.Especificidad: $85/85 + 15 = 85\%$.

además saber cuál es la probabilidad de que en realidad tenga la enfermedad, y si la prueba es negativa, cuál es la probabilidad de que realmente esté sano. Estas probabilidades se conocen como valores predictivos positivo y negativo. El valor predictivo positivo es la porción de verdaderos positivos entre todos los que tuvieron una prueba positiva (verdaderos positivos y falsos positivos), en tanto que el valor predictivo negativo es la proporción de verdaderos negativos entre todos los que tuvieron una prueba negativa (verdaderos negativos y falsos negativos).

En el cuadro 340-4 se muestran los valores predictivos positivos y negativos de una prueba diagnóstica. En ese ejemplo, la probabilidad de que el sujeto esté enfermo con prueba positiva es de 86%, y la probabilidad de que esté sano con prueba negativa es de 98%. En otras palabras habría 14% de probabilidades de que en realidad estuviera sano si fuera positiva y 2% de que estuviera enfermo si fuera negativa.

La sensibilidad y especificidad son propiedades de la prueba; sin embargo, los valores predictivos dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población, de tal manera que si la enfermedad es poco frecuente los valores predictivos serán bajos, y si es muy frecuente los valores predictivos serán muy altos. Por ejemplo, si se tiene una prueba con 95% de sensibilidad y 90% de especificidad en una población de 1 000 sujetos, con prevalencia de 10%, habrá un total de 100 sujetos enfermos (cuadro 340-5).

En el cuadro 340-6 se observa que al aumentar la prevalencia de la enfermedad, el valor predictivo positivo se incrementa de 50 a 70%; esto es muy importante, ya que una prueba puede ser más o menos útil según la prevalencia de la enfermedad. En dicho cuadro se puede advertir que la sensibilidad y la especificidad permanecieron constantes; sin embargo, la certeza diagnóstica cambió de manera importante. Cuando la prevalencia de una enfermedad cualquiera es baja, aun con una buena prueba como la anterior (sensibilidad y especificidad mayores de 90%), es posible que la habilidad de la prueba para detectar a los enfermos sea menor.

ÍNDICES DE VEROSIMILITUD

Con mucha frecuencia, el resultado positivo de una prueba en dos sujetos que provienen de poblaciones distintas, una con alta prevalencia y otra con baja prevalencia, obliga a tomar decisiones diferentes; esto, que se conoce como probabilidad preprueba, es un estimado de la probabilidad de que un sujeto tenga tal o cual diagnóstico antes de realizar la prueba. Por ejemplo, se podría decir que la probabilidad de que un sujeto homosexual promiscuo de la ciudad de México con fiebre y pérdida de peso obtenga un resultado positivo en la prueba para detectar el virus de la inmunodeficiencia humana es mayor de 90%; pero un sujeto con los mismos síntomas, sin prácticas de riesgo, de la ciudad de Zacatecas, tendría una probabilidad de 50% o menos de tener un resultado positivo en la misma prueba. Para calcular la utilidad de la prueba, con los resultados del cuadro 340-2 se tiene que la probabilidad de resultados positivos en sujetos enfermos es de $98/98 + 2 = 0.98$, y la frecuencia con que este resultado se presenta en sujetos no enfermos es de $30/30 + 70 = 0.3$; la relación entre estas dos probabilidades es el índice de verosimilitud (IV), en este caso de $0.98/0.30 = 3.3$.

El valor del índice de verosimilitud se interpreta de la siguiente manera: cuando es igual a uno, la probabilidad posprueba es igual a la probabilidad preprueba; cuando es mayor a uno aumenta la posibilidad de que esté presente la enfermedad, y en conse-

Con mucha frecuencia, el resultado positivo de una prueba en dos sujetos que provienen de poblaciones distintas, una con alta prevalencia y otra con baja prevalencia, obliga a tomar decisiones diferentes; esto, que se conoce como probabilidad preprueba, es un estimado de la probabilidad de que un sujeto tenga tal o cual diagnóstico antes de realizar la prueba

Cuadro 340-4. Ejemplo de valores predictivos de una prueba diagnóstica

Prueba	Enfermos	No enfermos	Total
Positivos	95	15	110
Negativos	5	225	230
Total	100	240	340

Valor predictivo positivo: $95/95 + 125 = 86\%$.

Valor predictivo negativo: $358/112 + 358 = 98\%$.

Cuadro 340-5. Prueba de sensibilidad y de especificidad en una población de 1 000 sujetos con prevalencia de 10%

Prevalencia	Prueba	Enfermos	Sanos	Total
10%	Positiva	95	90	185
	Negativa	5	810	815
	Total	100	900	1 000

Sensibilidad - 95%. Especificidad = 90%.

Valor predictivo positivo: 51%.

Valor predictivo negativo: 99%.

cuencia si es menor a uno disminuye la posibilidad de que la haya. En general, valores de IV mayores de 10 o menores de 0.1 cambian de manera importante la probabilidad posprueba; valores de 5 a 10 o de 0.1 a 0.2 producen cambios moderados en dicha probabilidad; valores de 2 a 5 y de 0.5 a 0.2 producen cambios menores, pero a veces importantes, y valores de 1 a 2 o de 0.5 a 1 producen cambios menores y rara vez importantes. La manera de combinar la probabilidad preprueba con el IV incluye el cambio de la probabilidad de prueba a razón de momios, es decir: probabilidad/1-probabilidad; por ejemplo, en el caso de los pacientes que se mencionaron antes, 0.90/0 o 9 a 1 en el primer sujeto, y 50/50 o 1 a 1 en el segundo. Al multiplicar la probabilidad preprueba por el IV se obtiene:

$$9 \times 3.3 = 27.3$$

$$1 \times 3.3 = 3.3$$

Para cambiar el valor obtenido a probabilidad se utiliza la siguiente fórmula: probabilidad = razón de momios/razón de momios + 1. Así, se tiene que:

$$27.3/28.3 = 96\%$$

$$3.3/4.3 = 77\%$$

Estos dos valores son la probabilidad posprueba. En este caso, si la prueba es positiva la probabilidad de que la enfermedad esté presente será mayor de 95%, pero en el otro caso será tan sólo de 77 por ciento.

Este cálculo puede resultar tedioso, por lo que se han diseñado tablas que relacionan la probabilidad preprueba con el índice de verosimilitud y dan la probabilidad posprueba. Además, Fagan propuso un monograma que permite realizar estas operaciones con facilidad.

SESGOS

Un sesgo es un error sistemático de diseño, realización, análisis o interpretación de un estudio

Un sesgo es un error sistemático de diseño, realización, análisis o interpretación de un estudio. Se ha encontrado que muchas pruebas que de manera inicial se consideraron

Cuadro 340-6. Prueba de sensibilidad y de especificidad en una población de 1 000 sujetos con prevalencia de 20%

Prevalencia	Prueba	Enfermos	Sanos	Total
20%	Positiva	190	80	270
	Negativa	10	720	730
	Total	200	800	1 000

Sensibilidad: 190/190 + 10 = 95%. Especificidad: 720/720 + 80 = 90%.

Valor predictivo positivo: 190/190 + 270 = 70%.

Valor predictivo negativo: 720/720 + 10 = 99%.

excelentes en la práctica clínica, no lo son porque se cometieron errores en el diseño de los resultados que evaluaron dichas pruebas. Los siguientes son algunos de los sesgos más comunes:

Sesgo de búsqueda

Es muy común que si la prueba es positiva se realicen más exámenes para encontrar la enfermedad y que, por el contrario, si es negativa ya no se efectúen más pruebas para descartar la presencia de enfermedad. Una forma de evitar este sesgo es impedir que los investigadores conozcan el resultado de la prueba en el momento de investigar la presencia de enfermedad.

Sesgo de revisión diagnóstica

Ocurre cuando el resultado de una prueba afecta la revisión subjetiva de otra o de los datos presentes para realizar el diagnóstico.

Sesgo de incorporación

Ocurre cuando se incluye el resultado de la prueba en el diagnóstico de la enfermedad. Esto es incorrecto, ya que la evidencia de la enfermedad debe ser independiente de la prueba que esté en evaluación.

CONCLUSIONES

La evaluación de una prueba diagnóstica, en especial cuando se quiere incorporar a la práctica cotidiana, no es sencilla; sin embargo, el conocimiento de los conceptos anteriores permite una decisión más adecuada. A continuación se enumeran algunas recomendaciones para incorporar una nueva prueba:

1. Que el estándar con que se evalúa una prueba se aplique a todos los sujetos estudiados, y que se le considere el más apropiado.
2. Que la prueba se aplique a ciegas, ya que de otra manera es más fácil que una prueba positiva conduzca a una prueba subsiguiente también positiva (sesgo); por ejemplo, si se sabe que un paciente tiene hipertensión, cuando se le tome la presión habrá tendencia a encontrarla alta.
3. Que la prueba se aplique no sólo en sujetos con alta prevalencia de la enfermedad, sino también en sujetos con enfermedades similares que puedan confundirse clínicamente, pero que se diferencien con la nueva prueba diagnóstica (es importante recordar que la prevalencia modifica el índice predictivo).

Por último, en el contexto individual del paciente se trabaja con probabilidades, las cuales pueden modificarse según el resultado de una prueba y aumentar o no la probabilidad de que el sujeto tenga la enfermedad. Esto último parece complicado; sin embargo, aporta nuevas herramientas para interpretar de manera racional el resultado de una prueba.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Fletcher HR, Fletcher WS, Wagner HE. *Clinical Epidemiology. The Essentials*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1982.
- Gordis L. *Epidemiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
- Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. User's guides to the medical literature III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1994;271:389-91.

341 ■ Tratamiento

Niels H. Wachter

La elección del mejor tratamiento para cada enfermo es tarea fundamental del médico, quien de manera cotidiana enfrenta nuevas medidas terapéuticas que son motivo de controversia. Para resolver este dilema, el buen médico se refiere a su experiencia y a la información publicada.

La elección del mejor tratamiento para cada enfermo es tarea fundamental del médico, quien de manera cotidiana enfrenta nuevas medidas terapéuticas que son motivo de controversia. Para resolver este dilema, el buen médico se refiere a su experiencia y a la información publicada. De un mismo tratamiento pueden obtenerse diferentes resultados; esto obedece a múltiples razones, que incluyen (pero no se limitan a ellas) eficacia en la aplicación del tratamiento, selección de pacientes, variable o resultado clínico que se evalúe, tiempo de observación, análisis propuesto y forma de mostrar los resultados. ¿Cómo resolver, entonces, el dilema? La decisión de usar o no el tratamiento que propone una comunicación científica depende en última instancia de qué tanto nos convenzan los resultados del estudio y qué tan aplicables sean en el paciente en cuestión. A continuación se analizan algunos aspectos importantes para juzgar la información que el médico consulta con el fin de decidir si adopta o no un nuevo tratamiento.

INTRODUCCIÓN

DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño del estudio que pretende evaluar un tratamiento debe resolver tres problemas: la comparación, la sensibilidad a los eventos que se miden y la dirección de las observaciones.

Comparación

Sólo mediante la comparación de resultados de un nuevo tratamiento con otro tratamiento (de manera idónea, el más eficaz hasta la fecha) o con un placebo (el cual sólo indica que el tratamiento es mejor que nada) puede evitarse la confusión de resultados con un efecto placebo o con cambios previsibles en el curso clínico de la enfermedad; el ejemplo típico es la supuesta efectividad de los antibióticos en el catarro común, que de cualquier manera es una enfermedad autolimitada (fig. 341-1). La comparación también ayuda a evitar otras formas de sesgo: el enfermo obsequioso, que nos dice lo que queremos escuchar para permanecer en ese grupo "especial" de tratamiento, o el efecto Hawthorne, que se refiere a la modificación de conducta que ocurre en sujetos que se saben observados de manera especial.

Susceptibilidad a los eventos que se miden

La condición indispensable para que la comparación sea útil es que los grupos sean igual de susceptibles al resultado del tratamiento. Si esto no ocurre, los resultados dependerán más de la proporción de pacientes de uno y otro tipo que se asignen a cada tratamiento.

La condición indispensable para que la comparación sea útil es que los grupos sean igual de susceptibles al resultado del tratamiento. Si esto no ocurre, los resultados dependerán más de la proporción de pacientes de uno y otro tipo que se asignen a cada tratamiento. Hay muchas formas de homogeneizar los grupos, como restricción (con criterios de no inclusión) o asignación por estratos (comparar por separado a los que tienen algún factor pronóstico específico, p. ej. diabetes mellitus, fumadores, etc.); pero como la susceptibilidad no siempre es predecible, el mejor mecanismo es asignar a los pacientes de manera aleatoria. Con el sorteo se busca la máxima probabilidad de que los sujetos con sensibilidad especial (y pronóstico distinto) se distribuyan de manera uniforme en los grupos de tratamiento (el uso de números consecutivos, pares y nones, etc., no asegura que estos factores se distribuyan de manera uniforme). Después de formar los grupos es necesario corroborar que en realidad se parezcan en los factores que determinan el resultado del tratamiento. En ocasiones se requiere combinar técnicas (p. ej., aleatorización estratificada) (fig. 341-2.).

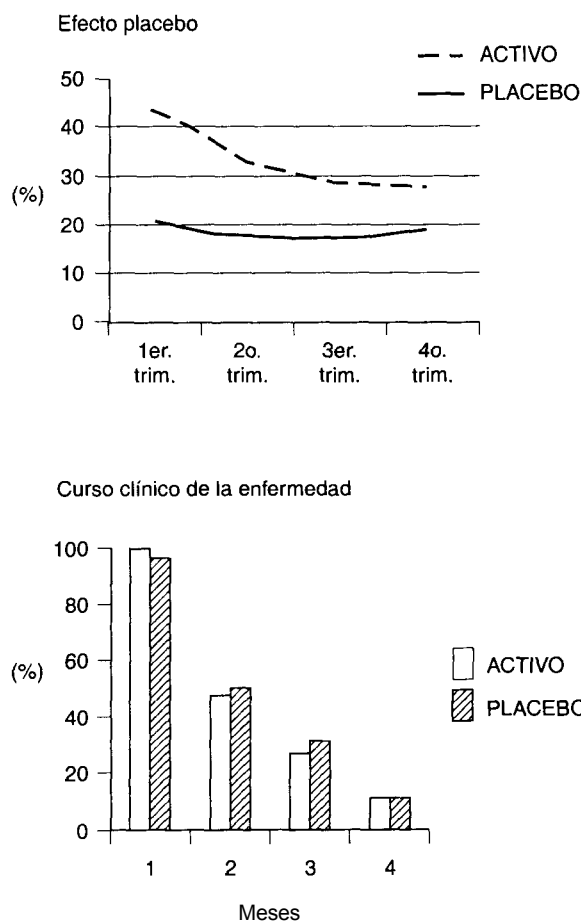


Fig. 341-1. Comparación en la evaluación de nuevos tratamientos. Se muestran dos casos hipotéticos de efecto placebo y de cambios relacionados únicamente con el curso clínico de la enfermedad, que sólo pueden descubrirse cuando se compara el efecto de un tratamiento con algo más.

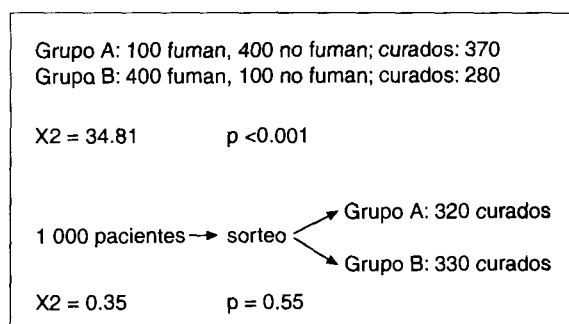


Fig. 341-2. Composición de la muestra y resultado final. Efecto del sorteo: se consideran dos tratamientos de igual eficacia. El hábito de fumar puede reducir la tasa de éxito desde 80% hasta 50% en cada grupo. Debe notarse cómo la falta de balance en la proporción de sujetos que fuman en cada grupo puede, determinar un resultado significativamente diferente, en tanto que después del sorteo, al homogeneizar los grupos se descubre que los resultados son iguales.

Dirección de las observaciones

El grupo de comparación natural es el de los pacientes que se trataron en el pasado (la experiencia); sin embargo, el uso de controles "históricos" suele causar más problemas. Todos los tratamientos cambian con el tiempo; la comparación con lo que se hacía antes suele favorecer de manera injusta a los nuevos tratamientos. Además, las mediciones se realizan con especial cuidado e interés; esto no ocurrió necesariamente en el pasado y hay más probabilidades de que se detecten eventos en forma prospectiva que en forma retrospectiva, ya que hasta los criterios de diagnóstico se revisan y cambian con el tiempo. El balance de estos efectos es impredecible y no se puede esperar que se cancelen. Por esta razón la mejor forma de evaluar un nuevo tratamiento es la comparación "concurrente" o simultánea de dos medidas terapéuticas (la nueva o experimental y la conocida o control).

MEDICIÓN

Para que una comparación de resultados sea válida es necesario que todos los sujetos (grupo experimental y control) se sometan a idénticas mediciones y condiciones

Para que una comparación de resultados sea válida es necesario que todos los sujetos (grupo experimental y control) se sometan a idénticas mediciones y condiciones. Las variables subjetivas (síntomas como náuseas, vértigo y depresión) son en especial sensibles a modificarse por la subjetividad de quien las mide, sobre todo si esta persona conoce el tratamiento y espera algún resultado en particular. Para estos casos se crearon los diseños enmascarados o "a ciegas"; se les llama diseños "a ciegas" simples cuando el enfermo no conoce qué tratamiento recibió y doblemente "a ciegas" cuando el paciente ni el médico saben lo que recibió el paciente. En ocasiones es imposible hacer un diseño a ciegas (los bloqueadores beta tienen efecto en la frecuencia cardíaca). Si lo que se mide es razonablemente objetivo (como un valor de laboratorio) puede hacerse un diseño "abierto" (sin enmascarar); pero si es muy subjetivo debe enmascararse o recurrirse a otro observador ("tercer observador") que no participe del tratamiento del enfermo y que sólo realice la medición de interés.

Número de sujetos a estudiar

jamás se dispone de la totalidad de los enfermos; por lo general se estudia una muestra y se utilizan técnicas estadísticas para estimar cuán probable es que este mismo resultado ocurra en un grupo mayor (el universo de pacientes)

Jamás se dispone de la totalidad de los enfermos; por lo general se estudia una muestra y se utilizan técnicas estadísticas para estimar cuán probable es que este mismo resultado ocurra en un grupo mayor (el universo de pacientes). También se utilizan pruebas que indiquen cuál es la probabilidad de que lo observado ocurriera sólo por azar (la famosa "p"). Por costumbre se seleccionó un valor de "p" menor de 5% (<0.05) como "diferencia significativa"; esto quiere decir que la probabilidad de equivocación, al decir que la diferencia es real, es menor de 5% o 1/20. A esto se le llama error tipo I o α . También hay posibilidad de equivocación al decir que no hubo diferencias (si $p > 0.05$), cuando en realidad sí las había (error tipo II o β).

El error tipo I se fija al seleccionar el nivel de significancia de la prueba; el error tipo II depende del tamaño de la diferencia en los efectos de los tratamientos y del número de sujetos que se estudian. Un ensayo con pocos pacientes tiene una alta probabilidad de error tipo II. Para interpretar el resultado del estudio hay fórmulas y nomogramas que permiten estimar la magnitud del error tipo II. En general se considera que un error tipo II mayor de 20% es inaceptable. Al restar el error tipo II de 100% se obtiene una medida llamada potencia estadística de la prueba (que indica cuál es la probabilidad de encontrar una diferencia de cierto tamaño, si es que ésta en realidad existe). Al planear un estudio, el investigador debe conocer (a través de su propia experiencia o por información publicada en forma previa) cuál es la diferencia clínica importante que debe buscarse, seleccionar los errores tipo I y II que considere apropiados y, con estos datos, elegir el tamaño de la muestra. Cuando no se hayan estudiado suficientes pacientes, será imposible interpretar los valores de "p".

Debe entenderse con claridad que la "significancia estadística" sólo se refiere a una estimación de probabilidad y nunca a la importancia clínica de los datos o los hallazgos. Esto último sólo podrá juzgarlo el clínico

Debe entenderse con claridad que la "significancia estadística" sólo se refiere a una estimación de probabilidad y nunca a la importancia clínica de los datos o los hallazgos. Esto último sólo podrá juzgarlo el clínico. Hay una tendencia a no informar

valores de "p" y en su lugar informar valores del "intervalo de confianza 95%" de las diferencias. Esta estrategia tiene la ventaja de mostrar al clínico entre qué valores está la verdadera diferencia de los tratamientos. Cuando el intervalo de confianza 95% no incluye la probabilidad de no diferencias, el resultado de una prueba estadística seguramente arrojará un valor de "p" < 0.05 , y si la incluye, la prueba estadística lo mostrará como no significativo ($p > 0.05$).

Pérdidas al seguimiento

Es común que se informe de enfermos "evaluables" al final de un estudio. Las pérdidas al seguimiento ocurren por muchas causas, ninguna de ellas banal: efectos adversos, muerte, empeoramiento, etc. Un estudio que pierde una proporción importante de enfermos en el seguimiento no puede ofrecer conclusiones válidas. ¿Qué proporción de enfermos se puede perder sin invalidar los resultados? Esta pregunta sólo puede responderse con base en la frecuencia del evento que se mide. Para un evento relativamente frecuente pueden ocurrir pérdidas un poco mayores sin afectar el resultado final. Una forma de evaluar si las pérdidas afectan el resultado final consiste en repetir el análisis y considerar todas las pérdidas como fallas o éxitos; si a pesar de ello no cambian las conclusiones, se tiene un resultado robusto y creíble.

El único diseño que reúne todas estas características es el ensayo clínico controlado, un experimento (fig. 341-3) que idealmente tiene asignación de tratamientos al azar (aleatorizado, "randomizado") y evaluación doblemente a ciegas; es el estándar de oro para probar nuevos tratamientos. Otros diseños pueden aportar información útil, pero todos tienen, en mayor o menor medida, algún problema en la interpretación porque no cumplen con alguno de los requisitos antes mencionados.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

La mayor parte de los estudios actuales no tienen problemas de diseño, ya que los aspectos metodológicos de la evaluación del tratamiento se han difundido con amplitud; las dificultades y la controversia, que son frecuentes, ocurren más bien durante la interpretación de los resultados.

SELECCIÓN DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO

En un ensayo clínico se estudian siempre pacientes seleccionados. Los criterios de inclusión, no inclusión y exclusión tienen la finalidad de proteger el diseño de los efectos de las variables de confusión, pero restringen el tipo de pacientes que habrán de estudiarse. Así, la mayor parte de las investigaciones que evalúan antidepresivos se efectúan en sujetos que sólo padecen depresión y excluyen a los que tienen otros trastornos (comorbilidad); en otras se excluye a los más viejos, las embarazadas y los sujetos

En un ensayo clínico se estudian siempre pacientes seleccionados. Los criterios de inclusión, no inclusión y exclusión tienen la finalidad de proteger el diseño de los efectos de las variables de confusión, pero restringen el tipo de pacientes que habrán de estudiarse

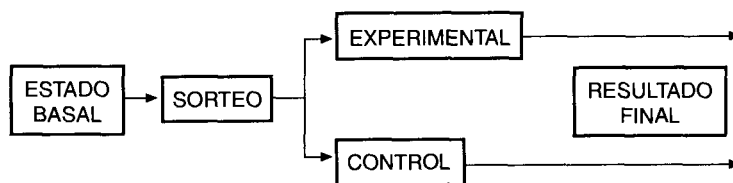


Fig. 341-3. Diseño experimental de ensayo clínico controlado. Se muestra el diseño básico de un estudio de ensayo clínico controlado. Se evalúa un grupo de enfermos en su estado basal; se les somete a sorteo para asignar el tratamiento experimental o control (testigo) y se evalúan durante el tiempo necesario para comparar los resultados al final del seguimiento.

con complicaciones. Si el estudio está bien diseñado, los resultados se pueden aplicar de manera directa a pacientes iguales a los que se incluyeron. En la práctica clínica la realidad suele ser distinta, y a menudo los pacientes tienen alguna de las condiciones que en el estudio se consideraron como de no inclusión o exclusión. En la práctica se aplica el estudio a todos los pacientes, pero con frecuencia los resultados no son iguales.

SELECCIÓN DE LA VARIABLE DE RESULTADO

¿Qué es lo importante en la enfermedad?
¿Qué es lo importante para monitorizar el resultado de algún tratamiento? Todos los nuevos hipoglucemiantes se evaluaron al principio con base en sus efectos sobre la glucosa plasmática; sin embargo, lo que en realidad importa es evitar las complicaciones crónicas y la muerte. Como esta información no estará disponible por algunos años, de manera temporal se acepta como prueba el efecto en la glucemia

¿Qué es lo importante en la enfermedad? ¿Qué es lo importante para monitorizar el resultado de algún tratamiento? Muchos medicamentos nuevos se evalúan de manera inicial con un "proxy" (una medida relacionada, pero no la más importante). Todos los nuevos hipoglucemiantes se evaluaron al principio con base en sus efectos sobre la glucosa plasmática; sin embargo, lo que en realidad importa es evitar las complicaciones crónicas y la muerte. Como esta información no estará disponible por algunos años, de manera temporal se acepta como prueba el efecto en la glucemia. Hay que tener mucha cautela con estas conclusiones, porque no constituyen prueba fehaciente de la utilidad del medicamento. Tal fue el caso de algunos antiarrítmicos que lograban reducir de manera "significativa" el número de episodios de arritmia y que después se retiraron del mercado porque se demostró que además aumentaban la incidencia de muerte súbita.

El caso de las enfermedades crónicas que no matan y causan molestias a los pacientes es de especial interés. En la artritis reumatoidea suelen contarse las articulaciones afectadas, porque este dato se relaciona con la intensidad de las molestias. Sin embargo, lo importante en esta enfermedad es la magnitud del dolor y la incapacidad que provoca; en resumen, cómo afecta la "calidad de vida".

EJECUCIÓN DE LA MANIOBRA

La comparación de una medida terapéutica con un placebo sólo sirve para demostrar que el medicamento tiene un efecto intrínseco, más allá de la importancia simbólica de recibir cualquier cosa inerte (efecto placebo)

La comparación de una medida terapéutica con un placebo sólo sirve para demostrar que el medicamento tiene un efecto intrínseco, más allá de la importancia simbólica de recibir cualquier cosa inerte (efecto placebo); no sirve para demostrar cuál es la mejor opción terapéutica. Y como para todo (p. ej., dolor o náuseas) ya hay tratamiento de alguna eficacia, incluso resulta cuestionable desde el punto de vista ético la comparación con un placebo. También es cuestionable comparar un nuevo medicamento con otro que sabemos inferior. Para evaluar una medida terapéutica, se le debe equiparar con el mejor tratamiento con que se cuente hasta la fecha; sólo así puede cumplirse el requerimiento ético de "indiferencia" que justifica la experimentación en seres humanos.

INTERPRETACIÓN DEL TAMAÑO DEL EFECTO

De manera coloquial se acostumbra decir que un tratamiento es "significativamente" mejor que otro; sin embargo, los resultados de una prueba estadística no permiten evaluar la importancia de un tratamiento. Un resultado puede mostrarse en términos absolutos o relativos; en general, es mejor mostrarlo en ambas formas con sus intervalos de confianza 95% (cuadro 341-1):

- a. *Medidas de efecto absoluto.* Pueden ser reducción o aumento promedio del efecto medido (p. ej., reducción de la tensión arterial en mmHg, o tasa o proporción de enfermos curados o mejorados en cada grupo de tratamiento), y reducción del riesgo (análoga al riesgo atribuible), que es la resta de la incidencia en el grupo experimental y el grupo control (cuando el primero es más eficaz, arroja valores negativos).
- b. *Medidas de efecto relativo.* Las más importantes son: riesgo relativo, que es el cociente de la incidencia en los sujetos expuestos al tratamiento experimental y los expuestos al tratamiento control (cuando el primero es eficaz, arroja valores

Cuadro 341-1. Ejemplo de cálculo e interpretación de distintas medidas de resultado

<i>Incidencia, grupo control (Ic)</i>	<i>Incidencia, grupo experimental (Ie)</i>	<i>Reducción de riesgo (RA) (Ie-Ic)</i>	<i>Riesgo relativo (RR) (Ie/Ic)</i>	<i>Reducción relativa de riesgo (RRR) (Ic-Ie)/Ic × 100</i>	<i>Número necesario a tratar (NNT) (1/RA)</i>
(A) 29%	26%	-3%	0.89	11%	33.3
(B) 1.9%	1.1%	-0.8%	0.58	42%	125
(C) 19%	15%	-4%	0.79	21%	25

En el segundo caso, la reducción relativa (RRR) parece más impresionante (42%), pero la reducción absoluta (RA) es tan sólo de 0.8%; se requeriría ofrecer el tratamiento experimental a 125 pacientes (NNT) para que un caso más se beneficiara con éste en comparación con el control. Es importante comparar con (C), donde la reducción relativa parece ser menor (sólo 21 %) pero la reducción absoluta es mucho mayor (4%) y sólo sería necesario tratar 25 pacientes para observar un caso más beneficiado con este tratamiento.

Los datos están redondeados; corresponden al estudio UKPDS 33 y 34 y representan los resultados para: a) todos los eventos cardiovasculares; b) insuficiencia arterial periférica, y c) todas las complicaciones microvasculares. Sólo c) fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

por debajo de 1.0); reducción de riesgo relativo, que es el cambio porcentual de riesgo de un tratamiento con relación al otro, y número necesario a tratar (NNT), que es la recíproca de la reducción de riesgo (1/reducción de riesgo) (esta última medida indica cuántos enfermos deben recibir el tratamiento para que se beneficie un paciente más en un grupo que en otro).

Es importante comprender el significado de cada uno de estos indicadores, ya que con facilidad se puede sobrestimar la utilidad de un tratamiento. Por ejemplo, en el caso de un tratamiento que reduce la incidencia de una complicación de 2 a 1 % con riesgo relativo de 0.5, reducción de riesgo relativo de 50%, reducción de riesgo de -0.01 y NNT de $1/0.01 = 100$, a pesar de que la incidencia se reduce a la mitad (0.5 veces), el cambio es sólo de 1 % y se requiere tratar 100 pacientes para que un paciente más se beneficie con el tratamiento experimental, en comparación con el tratamiento control.

La responsabilidad del clínico es seleccionar el mejor tratamiento disponible para cada paciente de acuerdo con las particularidades del caso; para ello se necesita primero evaluar si los resultados del estudio son creíbles (válidos) y si son aplicables en particular a ese enfermo con base en sus características individuales (comorbilidad, complicaciones y otras características especiales), así como la magnitud del efecto esperado y (cada vez con mayor frecuencia) el costo económico. No basta con que un artículo indique que un tratamiento es significativamente mejor que otro; los ensayos clínicos muestran sólo el resultado promedio de los tratamientos, y lo que es bueno para la mayor parte puede ser perjudicial para un sujeto específico.

Los resultados para el paciente individual pueden ser sustancialmente distintos de lo esperado, y no es posible transferir al autor de un artículo la responsabilidad de indicar un tratamiento. La estadística es sólo un auxiliar que permite comunicar con facilidad y economía de espacio lo que ocurrió en un grupo de personas y lo que puede esperarse si se trata un grupo mayor. Son más importantes las consideraciones metodológicas en el diseño y, sobre todo, la evaluación personal del médico respecto de la aplicabilidad y la posible utilidad del tratamiento. Esto no depende de pruebas estadísticas; se requiere experiencia y conocimiento de la historia natural de la enfermedad.

COINTERVENCIONES, CONTAMINACIÓN

Sólo de manera excepcional el paciente recibe una maniobra terapéutica única; es habitual que se le apliquen distintas medidas de sostén, tratamientos sintomáticos y otras que se han llamado cointervenciones, y que de manera eventual podrían modificar el resultado del tratamiento en evaluación. En estos casos es indispensable asegurar que los grupos de tratamiento reciban cointervenciones idénticas con el fin de asegurar que la única diferencia entre los grupos sea el tratamiento en prueba. De manera análoga, debe considerarse la posibilidad de "contaminación", que con frecuencia ocurre en estudios experimentales; se dice que ésta ocurre cuando los pacientes de un grupo (p. ej., el control) reciben tratamiento experimental después de haberseles iniciado el trata-

La responsabilidad del clínico es seleccionar el mejor tratamiento disponible para cada paciente de acuerdo con las particularidades del caso; para ello se necesita primero evaluar si los resultados del estudio son creíbles (válidos) y si son aplicables en particular a ese enfermo con base en sus características individuales (comorbilidad, complicaciones y otras características especiales), así como la magnitud del efecto esperado y (cada vez con mayor frecuencia) el costo económico

Sólo de manera excepcional el paciente recibe una maniobra terapéutica única; es habitual que se le apliquen distintas medidas de sostén, tratamientos sintomáticos y otras que se han llamado cointervenciones, y que de manera eventual podrían modificar el resultado del tratamiento en evaluación. En estos casos es indispensable asegurar que los grupos de tratamiento reciban idénticas cointervenciones, con el fin de asegurar que la única diferencia entre los grupos sea el tratamiento de prueba

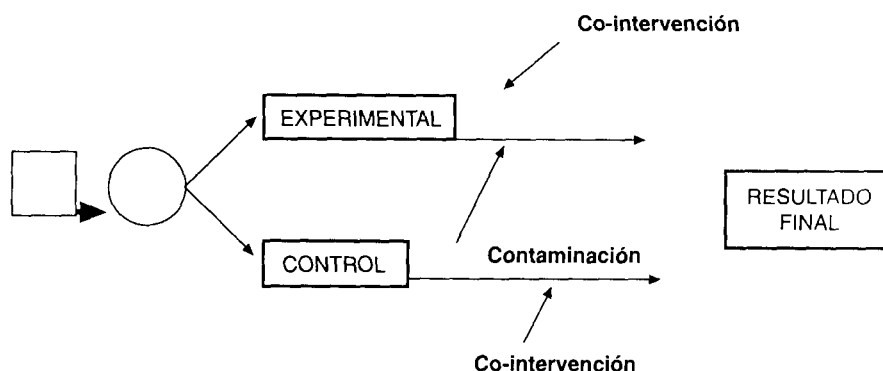


Fig. 341-4. Cointervenciones y contaminación. Durante el estudio, tratamientos distintos al que está en evaluación (cointervenciones) pueden modificar el resultado final, en especial si se aplican en forma diferencial (más en un grupo que en otro). La contaminación (el cambio de un grupo a otro) puede modificar de manera sustancial el resultado final.

miento control. La mejor defensa para esta circunstancia es conservar a los grupos tal como se programaron. Si el investigador estima que ya tiene información suficiente para preferir un tratamiento sobre otro, quizá deba suspender el estudio. Por último, en el análisis de datos todos los casos deben incluirse en su grupo original (a esto se le llama análisis según la intención de tratamiento [*intention to treat*]); así, quien no respondió al tratamiento que se le asignó originalmente se considera como una falla para ese tratamiento, aunque después se mejore con el otro (fig. 341-4).

DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO

Es indispensable que se dé seguimiento al estudio por tiempo suficiente para que puedan ocurrir los eventos que se buscan, ya que un seguimiento insuficiente no permitiría detectarlos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637-9.
- Horwitz R, Singer B, Makuch R, Viscoli C. Can treatment that is helpful on average be harmful to some patients? A study of the conflicting information needs of clinical inquiry and drug regulation. *J Clin Epidemiol* 1996;49:395-400.
- Meinert C. *Clinical Trials: Design, Conduct and Analysis*. Boston: Oxford University Press, 1986;469.
- Raju T, Langenberg P, Sen A, Aldana O. How much better is good enough? The magnitude of treatment effect in clinical trials. *AJDC* 1992; 146:407-11.
- Smith G, Egger M. Incommunicable knowledge? Interpreting and applying the results of clinical trials and meta-analyses. *J Clin Epidemiol* 1998;51:289-95.

342 ■ Pronóstico

Juan O. Talavera Piña

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica cotidiana, el médico suele enfrentarse con la necesidad de estimar qué desenlace sufrirá su paciente para tomar una decisión terapéutica o para informarle

a él y a sus familiares lo que ocurrirá en el futuro. La estimación pronóstica se fundamenta en la experiencia propia, en la de algún colega experto y, en el mejor de los casos, en la experiencia sistematizada de un grupo de médicos; es decir, en la experiencia obtenida a través de la investigación clínica. En este último caso, la estimación pronóstica permite determinar si una maniobra tiene distinto efecto en pacientes con sensibilidad diferente, e identifica la composición pronóstica de los grupos por comparar.

La evolución natural y el curso clínico de la enfermedad son el primer instrumento para la estimación pronóstica, ya que el conocimiento de la prevalencia del desenlace en cuestión es en sí mismo la probabilidad de que ocurra el fenómeno. Cuando la prevalencia del desenlace es cercana a 0 o a 100%, la estimación pronóstica no requiere el uso de otro indicador o factor pronóstico; por ejemplo, la probabilidad de muerte en un adulto joven con un cuadro gripal es cercana a 0%, en tanto que la probabilidad de muerte por cáncer hepático en estadio avanzado es casi de 100%. Sin embargo, en un sinnúmero de casos dicho desenlace ocupa probabilidades intermedias y el uso de factores pronósticos permite crear estratos jerárquicos con distintas probabilidades de que ocurra el evento de interés.

En oncología se ha utilizado la estratificación anatomohistológica como principal indicador pronóstico, seguido por el aspecto funcional; sin embargo, hay enfermedades en que es difícil establecer una alteración anatómica, por lo que se basa la estratificación pronóstica sólo en aspectos funcionales.

FACTORES PRONÓSTICOS

La principal utilidad de la estratificación pronóstica es contar con la mayor información para tomar decisiones de manejo de pacientes; por lo tanto, es indispensable que esta información esté disponible antes del inicio del tratamiento o después de la terapéutica inicial.

A continuación se mencionan los cuatro grandes grupos de estratificación pronóstica:

- *Estratificación morfológica.* Se refiere a la localización y estirpe histológica, así como a la presencia de algún marcador inmunofenotípico o alteración citogenética; así, dos tumores con la misma extensión de la enfermedad tienen distinto pronóstico de acuerdo con la estirpe histológica y la presencia o ausencia de marcadores tumorales.
- *Estratificación clínica.* Considera la gravedad de la enfermedad; por ejemplo, el paciente con insuficiencia cardíaca no tiene la misma probabilidad de morir si su padecimiento es de grado IV (edema pulmonar agudo) que si es de grado II (disnea a esfuerzos moderados), aun cuando la afección anatómica sea una estenosis mitral con el mismo diámetro de apertura valvular.
- *Estratificación cronométrica.* Considera dos componentes: el primero es la edad del paciente, ya que en los extremos de la vida las enfermedades tienen mayor impacto y se relacionan con mayor posibilidad de sufrir un desenlace desfavorable, además de que el sujeto de edad avanzada tiene menor esperanza de vida; el segundo es la duración de la enfermedad, ya que si dos pacientes tienen el mismo daño, pero en uno la enfermedad es de inicio reciente, en tanto que en el otro es de larga evolución, el pronóstico será mejor en este último, al parecer por menor agresividad de la enfermedad.
- *Estratificación por comorbilidad.* Se refiere a la coexistencia de otro proceso patológico que puede alterar el resultado de interés. Distintos padecimientos influyen en forma diferente en el desenlace, e incluso dentro de un mismo padecimiento el efecto se relaciona por lo general con el grado de afección. Por ejemplo, en un paciente con infarto agudo del miocardio, el pronóstico es mejor cuando la comorbilidad es por artritis reumatoidea que cuando es por diabetes mellitus.

El factor pronóstico que debe emplearse depende de la enfermedad y el resultado de interés.

La estimación pronóstica se fundamenta en la experiencia propia, en la de algún colega experto y, en el mejor de los casos, en la experiencia sistematizada de un grupo de médicos; es decir, en la experiencia obtenida a través de la investigación clínica

Los cuatro grandes grupos de estratificación pronóstica son estratificación morfológica; estratificación clínica; estratificación cronométrica; estratificación por comorbilidad

El factor pronóstico que debe emplearse depende de la enfermedad y el resultado de interés

VARIABLES DE DESENLACE

La variable de interés más común es la muerte (letalidad); sin embargo, puede interesar cualquier eventualidad que ocurra entre el inicio de la enfermedad y el momento de la muerte, como las siguientes: persistencia o resolución de la enfermedad o de algún síntoma o signo; presencia de secuelas y complicaciones; estado de portador crónico, e incluso respuesta o ausencia de ésta al tratamiento.

CARACTERÍSTICAS DEL DISEÑO EN ESTUDIOS PRONÓSTICOS

El modelo con el que se explican las características principales se basa en la forma en que ocurre el evento; es decir, se considera al paciente en un estado basal que puede modificarse por la presencia del factor pronóstico (fig. 342-1).

Además de los pacientes que presentan el factor pronóstico, es indispensable un grupo control

Deben evaluarse los mismos criterios de elegibilidad tanto en los pacientes expuestos al factor pronóstico como en los no expuestos

- Además de los pacientes que presentan el factor pronóstico, es indispensable un grupo control (sujetos sin el factor pronóstico). Resultados distintos entre el grupo expuesto y el no expuesto (siempre y cuando el resto de los factores sea igual) sugieren que la diferencia obtenida se debe al factor pronóstico en cuestión.
- En el estado basal se verifica que el resultado no esté presente antes de la exposición al factor pronóstico. Si se ignora este paso, el efecto del factor pronóstico puede sufrir un aumento falso cuando el resultado estaba presente en el grupo expuesto al factor pronóstico, y una reducción falsa cuando estaba presente en el no expuesto.
- Deben evaluarse los mismos criterios de elegibilidad tanto en los pacientes expuestos al factor pronóstico como en los no expuestos. La finalidad es mantener una población homogénea. Por ejemplo, en pacientes con accidente vascular cerebral en quienes se desea evaluar el impacto de la hiperglucemia sobre la mortalidad hay que descartar en ambos grupos a los sujetos diabéticos, ya que la hiperglucemia puede ser secundaria a la diabetes más que una respuesta al accidente vascular cerebral.
- Se miden otros factores ya conocidos con efecto sobre el resultado, tanto en los sujetos expuestos como en los no expuestos, de tal forma que el efecto que se atribuye al factor pronóstico de interés sea real y no se magnifique (control de factores de confusión).
- Se evalúa en forma adecuada la exposición al factor pronóstico. Esto requiere que el método para evaluar la exposición al factor pronóstico sea el más preciso y que se aplique de igual forma en ambos grupos. Por ejemplo, cuando se quiere predecir la probabilidad de un segundo evento en pacientes con isquemia cerebral transitoria reciente, es inválido realizar ultrasonido sólo en aquellos sujetos en que se encuentre soplo carotídeo por auscultación de cuello y que por lo mismo tengan mayor probabilidad de que se identifique el factor pronóstico, a

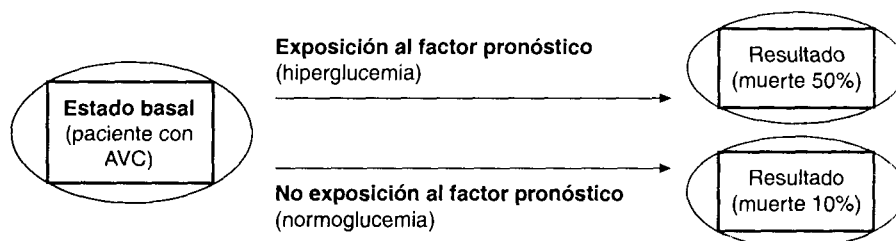


Fig. 342-1. Estudio pronóstico de accidente vascular cerebral (AVC). Nota: el factor pronóstico modifica al estado basal y genera un resultado. Se espera que los sujetos con exposición al factor de riesgo tengan mayor mortalidad.

diferencia de sujetos sin soplo carotídeo en quienes el ultrasonido no se efectuaría y por ende no tendrían la misma probabilidad de detección del factor pronóstico.

- Se mide y clasifica de igual manera el desenlace en sujetos expuestos y no expuestos, de tal forma que se evite el sesgo de detección (cuando los expuestos se evalúan con mayor meticulosidad en busca del desenlace). De ser posible, la evaluación del resultado debe hacerse a ciegas.
- Debe efectuarse seguimiento adecuado, tanto de los pacientes expuestos como de los no expuestos. La pérdida de pacientes en el seguimiento puede ocasionar un sesgo de transferencia, que se caracteriza por la falta de evaluación de los sujetos sin seguimiento completo, con desviación del resultado. Por ejemplo, cuando se pierden sujetos no expuestos al factor pronóstico que sufrieron el resultado de interés, al excluirllos aumenta el efecto del factor pronóstico.

Debe efectuarse seguimiento adecuado, tanto de los pacientes expuestos como de los no expuestos

En la figura 342-2 se muestra un resumen gráfico de los puntos anteriores.

EVALUACIÓN DE DATOS EN ESTUDIOS PRONÓSTICOS

Los métodos más sencillos para evaluar pronósticos son las tasas, que se obtienen mediante la división del número de sujetos con el desenlace de interés entre el total de la población en estudio. Sin embargo, pacientes con distintas enfermedades o factores pronósticos, pero con la misma tasa, pueden presentar distintos porcentajes del desenlace de interés durante el periodo de evaluación; por ello son de utilidad las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (cuadro 342-1 y fig. 342-3).

Hay otros métodos para evaluar múltiples indicadores o factores pronósticos de manera simultánea; sin embargo, sobrepasan los objetivos del presente capítulo y pueden consultarse en textos de estadística.

Los métodos más sencillos para evaluar pronósticos son las tasas, que se obtienen mediante la división del número de sujetos con el desenlace de interés entre el total de la población en estudio; sin embargo, pacientes con distintas enfermedades o factores pronósticos, pero con la misma tasa, pueden presentar distintos porcentajes del desenlace de interés durante el periodo de evaluación

CONCLUSIONES

En los estudios de pronóstico son indispensables dos elementos: a) la pertinencia del factor pronóstico de acuerdo con el resultado que se busca, y b) la similitud en los componentes de ambos grupos, con excepción del factor pronóstico estudiado. Es decir, primero se debe tener la seguridad de que la relación entre el resultado y el factor pronóstico puede explicarse desde el punto de vista biológico y epidemiológico; después es oportuno verificar que haya un estado basal similar en todos los pacientes, que los factores de confusión se evalúen en ambos grupos, que la medición del factor pronóstico y el resultado se efectúe con el mejor procedimiento y de igual forma, y por último que el seguimiento de los sujetos sea completo.

En los estudios de pronóstico son indispensables dos elementos:
a) la pertinencia del factor pronóstico de acuerdo con el resultado que se busca, y
b) la similitud en los componentes de ambos grupos, con excepción del factor pronóstico estudiado

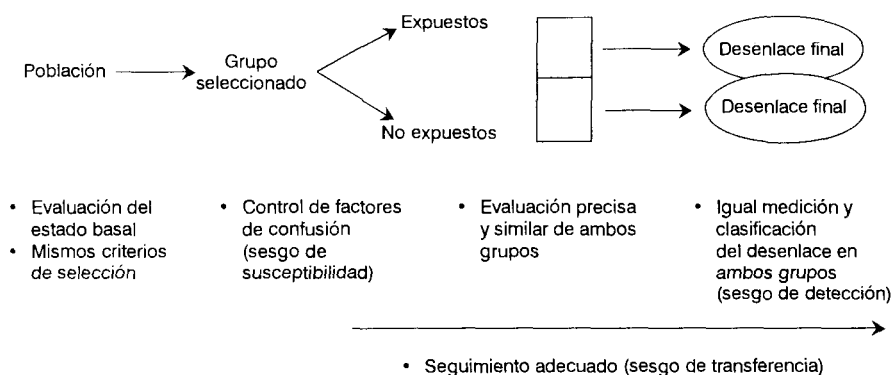


Fig. 342-2. Probables fuentes de sesgo en estudios de pronóstico.

Cuadro 342-1. Curva de Kaplan-Meier

Intervalo en meses	Expuestos	Censurado	Muerte (evento final)	Probable supervivencia del intervalo	Probable supervivencia acumulada
5	100	5	5	95/100 (0.95)	(0.95)
7	90	0	10	80/90 (0.89)	(0.84)
10	80	5	10	70/80 (0.88)	(0.74)
11	65	0	10	55/65 (0.85)	(0.63)
12	55	1	7	48/55 (0.87)	(0.54)
18	47	0	15	32/47 (0.68)	(0.37)
24	32	1	1	31/32 (0.97)	(0.36)

En las curvas de Kaplan-Meier, el intervalo en meses representa el momento en que ocurre el evento final o la pérdida de alguno de los sujetos en estudio (censurados). Los expuestos corresponden al total de sujetos seleccionados, algunos de los cuales sufren un evento final (en este caso la muerte). La probabilidad de supervivencia del intervalo corresponde al cociente de sujetos con evento final entre los expuestos, en tanto que la supervivencia acumulada corresponde al producto de la supervivencia intercalar por la supervivencia acumulada del periodo previo.

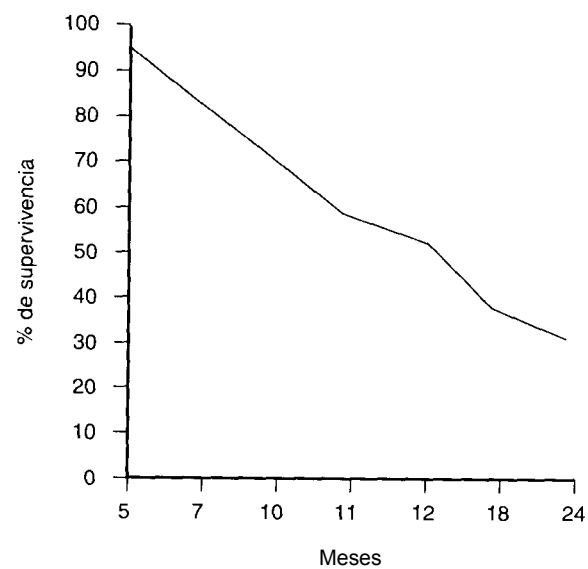


Fig. 342-3. Curva de supervivencia.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Charlson ME, Frederic LS. The therapeutic efficacy of critical care units from two perspectives: a traditional cohort approach vs. a new case control methodology. *J Chron Dis* 1987;31-9.
- Feinstein AR. *Clinical Epidemiology. The Architecture of Clinical Research*. Philadelphia: WB Saunders, 1985;597.
- Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. *Clinical Epidemiology: The Essentials*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988.
- Moreno A, Valle C, Romero G. *Epidemiología clínica*. 2a ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1994.
- Sackett D, Haynes R, Tugwell P. *Epidemiología clínica. Una ciencia básica para la medicina clínica*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1989.

343 ■ Síntesis de la evidencia

Revisión sistemática, metaanálisis y síntesis de la mejor evidencia

Niels H. Wachter

INTRODUCCIÓN

El desarrollo y la difusión de los métodos de investigación clínica han originado un fenómeno muy interesante; esto es: casi no hay área o tópico de la medicina que no esté inmerso en una controversia, ya que los resultados de los estudios de investigación con frecuencia son contradictorios. Esto se debe a variaciones normales en el tamaño del efecto que se estudió (se estudiaron muestras en distintos lugares y tiempos), o diferencias en el método de estudio (número de pacientes, poder estadístico de los estudios, tipo de pacientes, tratamientos, dosis y condiciones en que se aplicaron, por nombrar sólo algunas).

La solución tradicional a este problema es solicitar un artículo de "revisión" a un experto que examina la evidencia y la juzga de acuerdo con sus conocimientos. Sin embargo, los artículos de revisión tienen algunos problemas, ya que el experto suele citar sus propias referencias o las que apoyan sus puntos de vista, y no de manera forzosa todos los trabajos relevantes. Se ha demostrado que dos revisores expertos pueden llegar a conclusiones por completo distintas cuando examinan la misma evidencia, lo que dice mucho de un procedimiento que se supone basado en el método científico.

Los investigadores del área de la educación y la pedagogía propusieron combinar los resultados de distintos investigadores para obtener un estimado general o global de los hallazgos, al que llamaron "metaanálisis".

Esta alternativa resultó en especial atractiva para muchos investigadores del área clínica, ya que un procedimiento de esta naturaleza podría ser de utilidad para resolver tres problemas específicos: *a)* estudios con resultados contradictorios (en este aspecto, el método ofrece la posibilidad de obtener un resultado o tendencia de todos los estudios y resolver la controversia); *b)* estudios que muestran una tendencia en el efecto, pero que no es significativa desde el punto de vista estadístico (en este caso, una prueba que permite combinar los resultados publicados de muchos autores aumenta el tamaño de la muestra y puede resolver el conflicto), y *c)* estudios diferentes con distintos tamaños de efecto, en los que una prueba global o "promedio" permite cuantificar el tamaño típico del efecto de un tratamiento.

Así nació el metaanálisis, también en medicina, que a principios del decenio de 1980 sólo podía encontrarse en una docena de artículos, y ahora se localiza en centenares de publicaciones, y que, como todos los nuevos métodos, ha enfrentado ya duras críticas.

Ante las controversias que pueden surgir de los resultados de diferentes estudios de investigación clínica por diversas causas, los investigadores del área de la educación y la pedagogía propusieron combinar los resultados de distintos investigadores para obtener un estimado general o global de los hallazgos, al que denominaron "metaanálisis"

PROCEDIMIENTO DEL METAANÁLISIS

Indicaciones

Se ha propuesto al metaanálisis como la herramienta para resolver la mayor parte de los problemas en investigación clínica; sin embargo, las indicaciones formales que se reconocen son, con ciertos límites, las que se mencionaron anteriormente (cuadro 343-1): *a)* permite resolver una controversia porque examina la calidad metodológica de cada una de las publicaciones que se incluyen, y si no resuelve la controversia, al menos identifica los puntos específicos que dieron origen al conflicto, de manera que pueda aplicar-

Cuadro 343-1. Indicaciones del metaanálisis**Estudios con resultados contradictorios**

La revisión metodológica permitirá conocer cuáles características del diseño se relacionan con un resultado especial

Efectos pequeños

Muchos estudios muestran una misma tendencia pero con diferencias "no significativas"; al combinarse los estudios es posible obtener un tamaño de muestra apropiado

Estimar tamaño del efecto

Es común que distintos investigadores encuentren resultados diferentes; al combinarse los estudios se pueden estimar el efecto "promedio" y sus límites de confianza

se la metodología conveniente para resolverlos; *b*) permite examinar efectos pequeños, siempre y cuando en verdad no sea posible estudiar un tamaño de muestra apropiado, y *c*) permite hacer un promedio o resumen de los resultados de distintos estudios, siempre y cuando los estudios tengan cierta similitud en su diseño metodológico. Se puede apreciar que no es sencillo que se presenten estas condiciones, y que el metaanálisis no sustituye a los estudios originales.

El protocolo

El metaanálisis se realiza siempre con la idea de responder una pregunta fundamental. En este sentido, es igual a cualquier otro estudio; la diferencia reside en que los sujetos de investigación no son los pacientes mismos sino "grupos de pacientes" que se describen en artículos de investigación. Es muy importante distinguir con claridad qué pregunta trataba de responder el autor y si es relevante desde el punto de vista clínico; definir las características de los estudios que se van a incluir (ensayos clínicos controlados, etc.); especificar qué tratamientos se piensa comparar (dosis, duración, posología), el tipo de pacientes que incluyen y la definición clínica de los resultados (muerte, curación, etc., y en qué términos), y detallar las variables de confusión que deben incluirse y el plan de análisis de los datos.

Además de estos requisitos, propios de cualquier investigación original, el autor debe mostrar cómo obtuvo los artículos, ya que es indispensable comprobar que la selección de fuentes no fue sesgada (esto incluye especificar dónde los buscó y qué palabras clave usó para la búsqueda). Por lo común la sola búsqueda en medios electrónicos es inaceptable, ya que no suelen identificar más de 50 a 60% de los artículos relevantes. Entre otras, son útiles las búsquedas manuales en índices bibliográficos y en el contenido de las revistas de la especialidad, así como la revisión de referencias de artículos que ya se tienen a la mano. Además, como la investigación se hace en grupos de sujetos, más que en pacientes individuales, es indispensable que el autor muestre qué diferencias había entre los artículos consultados en cuanto a pacientes incluidos, tratamientos comparados y métodos de investigación utilizados; en especial, es importante que los autores muestren los efectos de estas diferencias en los resultados finales. Por último, los autores deben mostrar la forma en que obtuvieron la información de los artículos (cómo se definieron variables y cómo se extrajo esa información), en cuántos casos no se encontró información suficiente en el artículo y en cuántos (si esto se llevó a cabo) hubo necesidad de consultar a los autores originales. Con base en lo anterior, es posible apreciar que el metaanálisis puede ser tan complejo o más que cualquier investigación original (cuadro 343-2).

Procedimientos para el análisis

Antes de aplicar una prueba estadística a los datos provenientes de distintos estudios es indispensable aplicar una prueba de homogeneidad (cuadro 343-3.). Estas pruebas estadísticas (por lo general se basan en la distribución de X^2) tienen la finalidad de mostrar que los estudios en realidad examinan un resultado común, y complementan la informa-

Cuadro 343-2. Plan del metaanálisis

-
I.	Pregunta clínicamente relevante
II.	Criterios de inclusión (ensayos clínicos, aleatorización, etcétera)
III.	Definir variables de resultado (supervivencia, curación, etcétera)
IV.	Estrategias de búsqueda bibliográfica (manual, bases de datos, palabras clave, etcétera)
V.	Plan y criterios de evaluación de la calidad de los artículos (criterios de exclusión)
VI.	Formato para extraer y resumir información de cada artículo
VII.	Análisis estadístico
VIII.	Resumen de los datos e informe final
-

ción que el autor mostró en la descripción de su metodología; tienen escaso poder estadístico, de manera que cuando son significativas sirven como evidencia muy sólida de que el análisis no puede seguir adelante. En estos casos sólo se hace un resumen de lo encontrado y se muestra como "revisión sistemática" o análisis cualitativo. El análisis estadístico se basa en pruebas que permiten obtener estimados a partir de estratos diferentes, las cuales en general se llaman pruebas de efectos fijos (como las de Mantel, Haenszel, Peto y otras) o en pruebas de efectos aleatorios (DerSimonian-Laird); todas permiten obtener un promedio ponderado del resultado de cada artículo, sus intervalos de confianza a 95% y pruebas de hipótesis (el valor de "p"). También se basan en la estadística de X^2 .

¿COMO SE INFORMAN LOS RESULTADOS DE UN METAANÁLISIS?

El metaanálisis examina diferencias entre tratamientos, las cuales se pueden mostrar como tasas, cocientes (razón de momios "OR", riesgos relativos y otros) o diferencias de promedios (p. ej., de tensión arterial o de glucemia). Además, interesa el intervalo de confianza 95 % de esta estimación, y puede mostrarse o no el resultado de una prueba de hipótesis (los valores de "p").

Los resultados se muestran en forma gráfica (fig. 343-1). Puede usarse el mismo formato para examinar el efecto de otras variables, como tamaño de la muestra, año de publicación y ciertas diferencias metodológicas. Se han utilizado formatos similares como pruebas estadísticas para identificar fuentes de sesgo en estos estudios.

Estas gráficas suelen mostrar los resultados en las ordenadas, que se expresan como razones de momios, riesgos relativos o promedios de diferencias, y los distintos estudios en las abscisas; suelen dividirse al centro con una línea que identifica el punto en que no habría diferencia entre los estudios, lo cual permite al lector identificar cuan lejos de esta línea se encuentra el efecto promedio de todos los artículos y dónde se encuentra cada uno de ellos.

CRITICAS AL METAANÁLISIS

Pueden encontrarse ejemplos de metaanálisis en los trabajos de Karl Pearson y Ronald Fisher, pero desde su creación este método ha enfrentado críticas muy serias (Feinstein

Cuadro 343-3. Pruebas para el análisis

-
I.	Variables
	Continuas (mg, mmHg, etcétera)
	Categóricas (porcentajes, tasas, etcétera)
II.	Homogeneidad
	Pruebas para bondad de ajuste
III.	Análisis de datos
	Efectos fijos (Mantel, Haenszel, Peto, etcétera)
	Efectos aleatorios (Der Simonian-Laird)
-

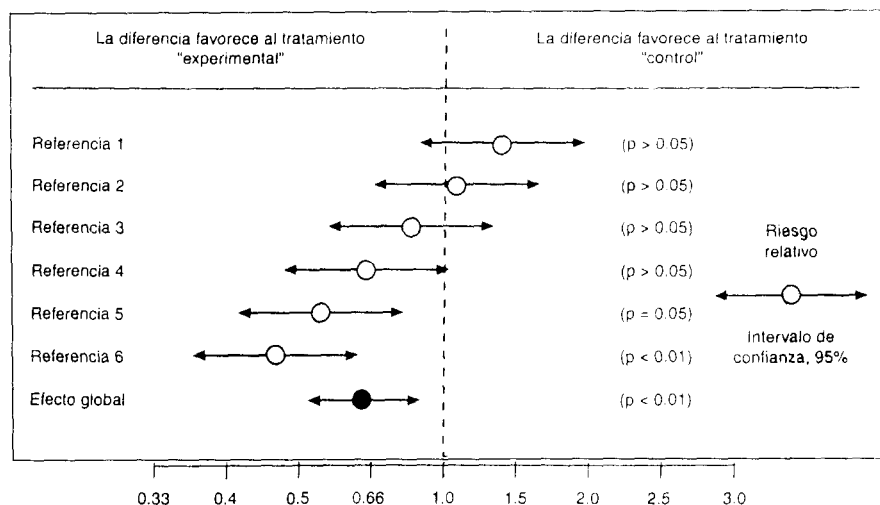


Fig. 343-1. Resultados del metaanálisis. En el eje de las ordenadas se muestran el riesgo relativo o las razones de momios. El 1.0 indica que no hubo diferencia. En las abscisas se sitúan las referencias del metaanálisis. En la mitad izquierda se sitúan las diferencias que favorecen el tratamiento experimental, y a la derecha las que favorecen el tratamiento "control". Al final se muestra el resultado combinado o global de todos los estudios. Cuando el intervalo de confianza no pasa por la línea de no diferencias, el resultado de la prueba es estadísticamente significativo.

lo llama "alquimia estadística para el siglo XXI"); quizá las más importantes sean las siguientes (cuadro 343-4):

- a. El metaanálisis reúne en un efecto global a pacientes que en esencia son diferentes, tratamientos que se aplicaron en forma desigual y estudios con distinto rigor metodológico. Incluso se ha planteado el siguiente cuestionamiento: ¿qué sucedería si el estudio con mayor rigor metodológico contradice los resultados del metaanálisis? En este caso, muchos críticos (entre ellos el creador de la etapa moderna del metaanálisis) han propuesto lo que llaman "síntesis de la mejor evidencia". Es decir, evitan el análisis estadístico final y se limitan a la comparación cualitativa de los estudios, de acuerdo con sus características metodológicas y resultados. Lo que se presenta al lector es la selección de las mejores referencias y sus resultados.
- b. Recientemente han aparecido resultados de "megaensayos clínicos controlados" (estudios con muestras de gran tamaño) para los que ya había metaanálisis publicados. Los resultados de unos y otros no concuerdan en más de 66% de los casos, y de sobra está decir que el estándar de oro es el estudio clínico controlado.
- c. El metaanálisis depende de que la información esté disponible para los autores del estudio, que los estudios con resultados negativos ("p" no significativa), los de menor rigor metodológico y los que se hacen en regiones donde no se acostumbra la publicación en idioma inglés no se publican o no están a su alcance. De esta manera, en los metaanálisis pueden aparecer con mayor frecuencia estudios con diferencias significativas que sesgan los resultados; esto se conoce

Recientemente han aparecido resultados de "megaensayos clínicos controlados" (estudios con muestras de gran tamaño) para los que ya había metaanálisis publicados. Dependiendo del autor, los resultados de unos y otros no concuerdan en más de 66% de los casos, y de sobra está decir que el estándar de oro es el estudio clínico controlado

Cuadro 343-4. Problemas del metaanálisis

- I. Los pacientes de los diferentes estudios pueden ser en esencia diferentes y no comparables
- II. Algunos autores han mostrado que el resultado del metaanálisis no concuerda con el de estudios clínicos grandes
- III. Lo que no está publicado no aparece en el metaanálisis (susceptibilidad al "sesgo de publicación")
- IV. Los resultados promedio no son necesariamente aplicables al paciente individual

Cuadro 343-5. Ventajas del metaanálisis

-
- I. La búsqueda bibliográfica está protocolizada y es exhaustiva
 - II. Se efectúa un análisis metodológico de los artículos "fuente" y se seleccionan sólo aquellos con suficiente rigor en el diseño
 - III. Permite combinar información
-

como sesgo de publicación, es una amenaza latente en todo metaanálisis y aún no se sabe cómo podría resolverse. Algunos de estos casos, sin embargo, no han convencido a la comunidad científica en su conjunto.

EL METAANÁLISIS Y LA REVISIÓN SISTEMÁTICA EN PERSPECTIVA

El metaanálisis es una nueva herramienta que permitirá resolver problemas muy importantes en la investigación clínica. Ha hecho ya una contribución invaluable al obligar, a quienes realizan una revisión bibliográfica, a seguir una metodología uniforme (cuadro 343-5), a aplicar criterios de inclusión a los artículos de la misma forma en que lo harían con los pacientes de un protocolo, y a evaluar los méritos de cada fuente citada con el fin de ponderar su importancia y sus posibles contribuciones en ese campo del conocimiento. A diferencia del artículo de revisión tradicional, todo esto debe mostrarse de manera explícita y transparente.

Las críticas a este procedimiento son muy relevantes, y el clínico debe conocerlas para que no se le obligue a aceptar resultados de un estudio de esta naturaleza sin una revisión apropiada de los métodos. Es un error común considerar al metaanálisis como un estudio más poderoso que el ensayo clínico controlado; en esencia es una aplicación especial del diseño "ecológico" de los epidemiólogos, y está sujeto a los mismos problemas.

Lo más importante es que el metaanálisis permite buscar y combinar información. El uso de pruebas estadísticas para obtener "efectos promedio" o "globales" quizá no sea aplicable a todos los casos. Si a través de una descripción detallada de sus métodos y pacientes el autor es capaz de convencer de que no compara "peras con manzanas", es posible que convenga aceptar sus estimados "promedio" con cierta confianza.

El desarrollo de algunos centros, como "Esfuerzo Cochrane", que colecciona bases de datos de estudios no publicados, podría mitigar el efecto del "sesgo de publicación", que a la fecha es la mayor amenaza para la validez de estudios de esta naturaleza.

LECTURAS RECOMENDADAS

- L'abbe L, Detsky A, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987;107:224-33.
- Sacks H, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk V, Chalmers T. Meta-analysis of randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1987;316:450-5.

Índice alfabético

Los números en **negrita** remiten a cuadros y los números en *cursiva* a figuras

- Abacavir, **1040**
- Abdomen, agudo, 919-925, **1102**, 1500-1502
 características, 1500-1501
 causas, **921**
 complicaciones, 1501-1502
 datos epidemiológicos, 919-920
 definición, 919, 1500
 diagnóstico, auxiliares, 922-924
 diferencial, 924, 1502
 enfermedades que simulan, **921**
 etiología, 1501
 fisiopatología, 920-921
 manifestaciones clínicas y diagnóstico, 921-922
 pronóstico, 925
 síndrome, estudios, laboratorio, **923**
 tratamiento, 924
 palpación, 922
 placa simple, **490**
 radiografía simple, 469, 567
 tomografía, **572**
 computada, 614
 ultrasonido, 567
- Abdominal(es), alteraciones, **570**
 aorta, 377
 cirugía, 344, 432
 cólico, 1468
 distensión, **551**, 1091, **1433**, 1451
 dolor, 284, **584**, **1000**, 1107, **1189**, 1279
 síndrome, 578
 ecografía, 608
 hematomas, 509
 incomodidad o dolor, **551**
 intervención quirúrgica, 370
 masa, 1290
 molestias, **849**
 soplo, 229
 traumatismo(s), 509, 579, 920
 ultrasonido, 614
- Abdominopélvica, ecografía, 1452
- Aberrantes, vasos, **1374**
- Abetalipoproteinemia, **538**
- Aborto, **1276**
 criminal, 1430
 despenalización, 1430
 espontáneo, 1054
 séptico, **1419**, 1430-1436
 complicaciones, 1431-1432
 endometrio, infección, 1432
 etiología y patogenia, 1430-1431
 evaluación y vigilancia, **1434**
 ilegal, 1430
 manifestaciones clínicas, 1432-1433
 miometritis secundaria, hallazgos clínicos, **1433**
 pelviperitonitis secundaria, hallazgos clínicos, **1434**
 pronóstico, 1435-1436
 tratamiento, 1433-1435
 terapéutico, **1011**
- Abruptio placentae*, 1409
- Absceso(s), agudos, **675**
 clasificación etiológica, **674**
 crónicos, **675**
 deceso, **678**
 duración, clasificación según, **675**
 hepático, amibiano, características clínicas, **1102**
 primarios, **675**
 pulmonar y SIDA, pacientes, síntomas iniciales, **676**
 recurrencia, **678**
 resolución, **678**
- Absorción, intestinal, deficiente, 537-540
 causas, 537-538, **538**
 definición, 537
 diagnóstico, 538-540
 manifestaciones clínicas, 538
 síndrome, manifestaciones clínicas, **539**
 inhibidores, 194
 superficie, disminución, **1490**
- Abstemio, 867
- Abstinencia, alcohólica, delirio, 870
 mayor, **929**
 menor, **929**
 signos y síntomas, 867
 tipos, **929**
- Acalasia, **516**, **517**, **957**. Véase también Disfagia, tratamiento.
- Acantocéfalos, infecciones, 1095
- Acantólisis, ampollas intraepidérmicas, 1331
- Acartosisnigricans*, 101, 166. Véase también enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
- Acarbosa, 46, **47**, 194
 acción, mecanismo, **57**
 sitio, **57**
 glucemia, efectos, **57**
 hipoglucemia, causa, **57**
- Acars, 1380
- Accesos vasculares, complicaciones, 419
- Accidente vascular cerebral, estudio pronóstico, **1544**
- Acción prolongada, estimulador tiroideo, 124
- Aceite tóxico, síndrome, 1212
- Acelerado, ritmo idioventricular, 298
- Acetaminofén, 592, **933**, **1163**
 dosis máxima, 1064
- Acetazolamida, **34**
- Acetilcolina, 181
 anticuerpos antirreceptor, cuantificación, 766
 liberación, 1002
 receptor, 764
 síntesis y almacenamiento, defecto, 765
- Acetilsalicílico, ácido, 78, 592, 814
 dosis bajas, 246
 uso, 1108
- Acetoacético, ácido, 61
- Acetona, 61
- Aciclovir, **933**, 1055, 1057, **1320**
 advertencia, **832**
 dosis, **832**, 1028
- Acida, perfusión, 520
- Acidez gástrica, reducción, 1091
- Acido(s), biliares, resinas fijadoras. Véase Dislipidemias, tratamiento,
 endógenos, acumulación, **907**
 fólico, administración, 1230
 consumo, 1231
 glutámico, descarboxilasa, **37**
 grasos, alimentos ricos, **49**
 nicotínico, hidrazida, 1023
 nucleicos, amplificación, 1046-1047
 reflujo gastroesofágico, 519
 úrico, alteración metabólica. Véase Gota, cálculos. Véase Litiasis, renal, filtración, 1167
 nefrolitiasis, 1170
 sobreproducción, **1167**
 urolitiasis, 1165
- Acidobásico, equilibrio, alteraciones, 401
 estado, **903**
- Acidopéptica, enfermedad, 617, **1493**
- Acidosis, 403-404, 413, 803
 metabólica, 407, 416. Véase también Equilibrio acidobásico, trastornos,
 clasificación, **907**
 láctica, 907-908
 manifestaciones clínicas, 906-907
 tratamiento, 908
 respiratoria. Véase Equilibrio acidobásico, trastornos,
 definición, 910
 manifestaciones clínicas, 910
 tratamiento, 911
 tubular renal, 452, 1214
- Acinar, adenocarcinoma, **699**
- Acinesia, **810**
- Aclorhidria, 162, 1237
- Acné, 1312, 1318-1321
 datos epidemiológicos, 1319
 definición, 1318-1319
 diagnóstico, 1320
 diferencial, 1320
 grave, 1321
 leve, 1321
 manifestaciones clínicas, 1320
 patogenia, 1319-1320
 persistente, 1319
 tratamiento, 1321
 verdadero, 1320
 vulgar, 1318
 vulgaris, **1126**
- Acondroplasia, 132, 168
- Acoplamiento, intervalo, 361
- Acrilamida, **796**
- Acromegalia, **43**, 100-103, 109, 796, **1158**, 1312.
 Véase también Hipertensión, arterial, sistémica, secundaria,
 definición, 100
 diagnóstico, 102
 etiología, 100
 etiopatogenia, 100

- Acromegalia (*Cont.*)
manifestaciones clínicas, 101-102
supervivencia, 101
tratamiento, 102-103
- Acroosteólisis ocupacional, **1181**
- Acropaquia, 124
- Acrosclerosis, **1217**
- ACTH. Véase Adrenocorticotrópica, hormona.
adenomas productores, 111
ectópica, 158
síndrome, 142
granulos, disminución, 142
hipersecreción, 142
hipofisaria, supresión, 144
tumores benignos secretores, 160
- Acrinobacillus*, **1009**
- Actinomicosis, 685
- Actinomyces*, 563
- Activa, hepatitis crónica, 164
- Activación reticular ascendente, sistema, 743
- Actividad, física, tolerancia, **1228**
histológica, índice, **592**
sexual, cefalea relacionada, 718-719
- Acto defecatorio, alteración, causas mioeléctricas, **512**
- Acufeno(s), 1378, 1383
- Acuosa, diarrea, 1091
- Acústico, neurinoma, 1377
- Addison. enfermedad, 120, 163, **180**, **538**, **729**, 1261, 1312, 1422, 1089
- Adenocarcinoma, **699**
gástrico tipo intestinal, carcinogénesis, fisiopatología, 606
- Adenoescamoso, carcinoma, **699**
- Adenoidea, hipertrofia, **1391**
- Adenoidectomía, **1011**
- Adenolipomas, 146
- Adenoma(s). Véase Tiroidea(s), neoplasias.
frío, **136**
veloso, 903, **909**
- Adenomatosa, glándula, extirpación, 177
- Adenomatosis endocrina múltiple tipo I, 643
- Adenomegalia(s), **117**, **1150**, 1022, **1290**
- Adenosina, monofosfato (AMP), 531. Véase también AMP.
trifosfato, producción, 337
- Adenovirus, 119, **829**, 969, 976, **1384**
infecciones, 1174
- ADH. Véase Antidiurética, hormona.
inhibición, **107**
túbulo renal, falta de respuesta, **107**
- Adhesims lipoproteínicas, 533
- Adhesión, celular, molécula, 182
moléculas, **915**
- Adhesividad plaquetaria. aumento, **262**, 1221
- Adiposas, células, 193
- Adiposo, tejido, 50
- Adquirida(s), enfermedad valvular, **1010**
hemocromatosis, **1278**
inmunodeficiencias, 1302
síndrome de inmunodeficiencia. Véase SIDA.
toxoplasmosis. Véase Toxoplasmosis.
- Adrenalectomía, 909, **1448**
- Adrenalina. **34**, **1256**, 1323. Véase también Epinefrina.
circulante, 1362
respuesta presora, 234
- Adrenérgicos beta, 519
agentes, 181
agonistas, 695
(X-Adrenérgicos, bloqueadores, **72**
(3-Adrenérgicos, bloqueadores, **72**
auxiliares, 427
etiología, 425-426
fase, mantenimiento, 430-432
recuperación, 432
manifestaciones clínicas, 427
nefrotóxica, 428-429
parenquimatosa, 427-428
tratamiento, médico no dialítico, 430
respiratoria, 666-669
causas, 667, **667**
datos epidemiológicos, 666
definición, 666
diagnóstico, 667
estudios paraclínicos, **668**
fisiopatología, 666
manifestaciones clínicas, 667
pronóstico, 669
tratamiento, 667-669
intermitente, porfiria, **1281**. Véase también Porfiria(s).
definición, 1282
diagnóstico, 1283
manifestaciones clínicas, 1283
pronóstico, 1283
tratamiento, 1283
- leucemia, 1260, 1267
mieloblástica, 1255
mielocítica. Véase Leucemia(s), aguda(s).
mieloide. Véase Leucemia(s), agudas).
tratamiento, 1287-1288
promielocítica, 1276
obstrucción aguda, **908**
oclusión arterial periférica. Véase Extremidades, insuficiencia arterial,
embolia, 379
trombosis, 379-380
parálisis generalizada, 797
prostatitis bacteriana. Véase Prostatitis.
síndrome abdominal, 919
sufrimiento fetal, **1407**
tiroiditis, **119**. Véase también Tiroiditis.
diagnóstico diferencial, 119
evolución y pronóstico, 119
manifestaciones clínicas, 119
tratamiento, 119
unilateral, lesión periférica, 720
- Agudeza visual, pérdida, 1105
- Aguja, aspiración del tiroides, resultados, clasificación, **117**
fina, biopsia, 1445
aspiración, 114, 137, 138
percutánea, 644
- Ahogamiento, 951-955
clasificación, 952
datos epidemiológicos, 951-952
definición, 951
diagnóstico, 953
fisiopatología, 952
manifestaciones clínicas, 952
pronóstico, 954-955
secundario, 951
tratamiento, 953-954
- Ajuste, bondad, pruebas, **1549**
- Albendazol, 1105
- Albinismo, 1346
parcial oculocutáneo, 1302
- Albúmina, 485, 532
cuantificación, **498**
disminución, **570**
fijación, **1490**
humana, **1411**
plasmática, concentración, 395
- Adrenocorticotrópica, hormona, **97**, 697. Véase también ACTH.
adenoma hipofisario hiperfuncionante, 230
deficiencia, 98
determinaciones séricas, 105
hipersecreción, 122
producción, 1466
- Adrenomedulina, **224**
- Adriamicina, 139, 608
bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD), 1295
- Adulto(s), dificultad respiratoria progresiva, 1025
encefalopatías adquiridas, 743
leucemia linfoblástica. Véase Leucemia(s), aguda(s).
mayor, abdomen agudo, características, **1501**
alimentación enteral, complicaciones, **1514**
contraindicaciones, **1513**
neumonía, 1502
requerimientos energéticos, peso, **1514**
principales cardiopatías congénitas, **330**
supraglotitis, 1395
- Aedes, aegypti*, 1058
distribución mundial, 1059
albopictus, 1059
mediovittatus, 1059
triseriatus, 1059
- Aerobacter aerogenes*, 547
- Aerobias, bacterias, **677**
- Afasia, 803, **1506**
epiléptica, **770**
- Afectivos, episodios, **838**
- Afemia. Véase Disfagia, y afasia, evaluación y clasificación.
- Aflatoxinas, **620**
- Agammaglobulinemia, 1091
- Aganglionosis, **514**
- Agentes corrosivos, gastritis debida. Véase Gastritis.
- Agilidad, pérdida, 778
- Agitación, **944**
prevención, 793
- Agnosia, **1506**
- Agonistas beta, 665
- Agorafobia. Véase Ansiedad.
- Agresividad, **698**, 868
- Agua, 1156
balance, 430-431
corporal total, disminución, **1490**
distribución normal, 897
eliminación, trastornos primarios, **107**
intoxicación aguda, 418
y sodio, excreción, 228
restricción, 901
- Aguda(o), acidosis respiratoria, causas, **910**
artritis, bacteriana. Véase Artritis, infecciosa.
gotosa. Véase Gota.
bilateral, lesión periférica, 720
colecistitis, **62**
epiglotitis. Véase Laringitis,
adulto, supraglotitis, 1395
manifestaciones clínicas, 1394-1395
tratamiento, 1395
- estrés, **33**
fiebre reumática, 341
gastritis. Véase Gastritis,
hemorragia, 1263
insuficiencia, renal, 396, 425-433, 1409
azoemia, posrenal, 429-430
prerrenal, 427
causas, **426**
diagnóstico, 426-427

- sérica, **203**, 393
disminución, **1490**
síntesis, 497
Albuminuria, 87
Alcaligenes faecalis, 547
Alcalina(o), fosfática, **173**
pH alterado, 456
síndrome, **180**
Álcalis, administración, **909**
Alcalosis, metabólica, 448. *Véase también* Equilibrio acidobásico, trastornos, causas y su clasificación, **909**
definición, 908
fisiopatología, 909
manifestaciones clínicas, 909
tratamiento, 909-910
respiratoria. *Véase* Equilibrio acidobásico, trastornos, causas, 911-912, **912**
definición, 911
manifestaciones clínicas, 911
tratamiento, 912
Alcohol, 50, 519, 579, 929, 930
absorción, 868
abuso, **869**
bacilos acidorresistentes, cultivo, 394
consumo, 602, **862**
dependencia, 867, **869**
efectos, **525**
elevada ingestión, 578
grado de consumo, 867
ingestión, 583
intoxicación aguda, 925-927
datos epidemiológicos, 925
definición, 925
diagnóstico, auxiliares, 926-927
fisiopatología, 925-926
manifestaciones clínicas, 926
profilaxis y diagnóstico, 927
tratamiento, 927
nivel sérico, 868
polivinílico, 1361
uso, patrones, términos y criterios, **869**
y hematopoyesis, 1229
Alcohólica(s), abstinencia, 928
abstinencia, 870
alucinosis, 870
enfermedades, **620**
intoxicación, 868. *Véase también* Alcohol, intoxicación aguda, pancreatitis crónica, 44
Alcohólico, aliento, 872
anemia hemolítica transitoria, 1229
trastorno amnésico, 870
Alcoholismo, **170**, 337, 488, **769**, **863**, 867-873, 925, **957**, **1070**
crónico, 928
principales consecuencias, **869**
definición, 867
diagnóstico, 870-872
epidemiología, 867-868
fisiopatología, 868
manifestaciones clínicas, 868-870
tratamiento, **872**, 872-873
Aldimina, **74**
Aldosterona, producción, 175
Aldosteronismo primario, **230**, **909**. *Véase también* Hipertensión, arterial, sistémica, secundaria.
Aldosteronoma, **43**
Aleatorios, efectos, **1549**
Alérgica(s), conjuntivitis. *Véase* Conjuntivitis, dermatconjuntivitis, 1360
heno, fiebre, 1360
primaveral, 1360
granulomatosis, 7262
rinitis, 1262, **1371**
Alerta, estado, depresión, **648**
sensorial, aumento, **877**
Alertamiento, trastornos, **881**
Aleteo. *Véase* Flúter.
Alfa, adrenérgicos, **903**
agonistas, **872**
bloqueador(es), 251, 317
metildopa, **858**
vasoconstrictor adrenérgico, 292
Alfa-fetoproteína, 1477, 1481
Alfa-metildopa, **1245**
Alfa-1, bloqueadores, **252**
Alfa-2, agonistas adrenérgicos, 553
Alfaprodina, dosis letal, **937**
Alginatos, 52
Algodoncillo oral, 1088
Aliento, ácidos biliares, pruebas, 539
falta, **849**
fétido, 1399
prueba de urea, 535
Alimentación parenteral, **486**
total, **487**, **907**
Alimentaria, intolerancia, 887
Alimentos, energéticos, exceso, **41**
regurgitación, **68**
Alivio, 25
Almacenamiento, enfermedades, **1246**
Alopecia, 164, 1312
difusa, 1202
Alopurinol, 1166, **1342**
dosis, 1172
Alport, enfermedad, 396
síndrome, **389**
Alprazolam, 853, **938**, **1320**
Alquilantes, agentes, 1247
Alquilhalides, **874**
Alquilnitritos, **874**
Alta(o), densidad, lipoproteínas, **35**, 226, 267
concentraciones disminuidas, 261. *Véase también* Aterosclerosis, factores de riesgo.
índice mitótico, **1285**
peso molecular, cininógeno, **1274**
resolución, tomografía axial computada, 639
Altamente activa, terapéutica antirretroviral, 1017, 1128
Alterada, función hepática, 1407
inmunidad celular, 204
Alucinaciones, 728, 854, **855**
transitorias, 930
Alucinosis orgánica, **1504**
Aluminio, **513**
gel, 503
intoxicación, 414
niveles, 505
toxicidad, 414
Alveolar(es), hipoventilación, 1253
insaturación, 1253
macrófagos, 680
Alzheimer, demencia tipo, 1506
diagnóstico, criterios, **1506**
enfermedad, **729**, 737, 747, 1506, 1510. *Véase* Demencia, atención, 734
Amantadina, advertencia, **832**
dosis, **832**
Amaurosis, 1407, **1409**
fugaz, 803, 1188
Ambiental(es), alérgico, 1328
carcinógenos, 696
Ambulatoria, medicina interna, 22-23
Amenorrea, 140, **865**, **1068**, 1418-1424
clasificación, 1419-1421
anovulación crónica, 1420-1421
causas anatómicas, 1419
insuficiencia ovárica, 1419-1420
definición, 1418-1419
primaria, 1419
secundaria, 1419
definitiva, 1415
diagnóstico, 1423-1424
evaluación, esquema, 1423
hallazgos físicos y su vinculación, 1424
principales, causas anatómicas, **1419**
enfermedades sistémicas relacionadas, 1421-1423
Amenorrea-galactorrea, síndrome, 105
American, College of, Physicians, ética, manual, 9
Rheumatology, artritis reumatoidea, diagnóstico, criterios, **1200**
cadera, osteoartritis, tratamiento, 1163, 1164
criterios, 1160
Surgeons, 947
Joint cancer Committee, clasificación TNM, **1480**
Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), 507
Amibiano, absceso hepático, **920**
Amibiasis, 347, 831, **1238**
hepática, 1101-1103
datos epidemiológicos, 1101
definición, 1101
diagnóstico, auxiliares, 1102-1103
diferencial, 1103
fisiopatología y patogenia, 1101
manifestaciones clínicas, 1101-1102
tratamiento, 1103
intestinal, 1096-1100
agente causal, 1097
datos epidemiológicos, 1096-1097
definición, 1096
diagnóstico, 1099
diferencial, 1099-1100
manifestaciones clínicas, 1098-1099
patogenia y fisiopatología, 1097-1098
tratamiento, 1100
perianal, 1099
Amigdalectomía, **1011**
Amigdalitis, **61**
Amikacina, 689
dosis, **459**
recomendada, **676**
Amilasa, **498**
concentración, 574
sérica, 574
alta, 576
urinaria, 576
Amiloide, infiltración, 338
Amiloidosis, **486**, **487**, **513**, 517, **538**
primaria cerebral, **729**
secundaria, enfermedades sistémicas, **441**
Aminas, prueba, **1440**
Aminocaproico, ácido, **1275**
Aminoglucósidos, **767**
uso, 1497
Aminoguanidina, **75**

- 8-Aminolevulínica, aciduria, **1281**
 Aminotransferasa, alanina, **1103**
 aspartato, **1103**
 Amiotrófica, esclerosis lateral, **957**
 Amitriptilina, dosis, **88**
 Amnesia. Véase Memoria, trastornos.
 anterógrada, 1505
 retrógrada, 1505
 Amnésico(s), síndrome, **1504**
 trastornos, **1504**. Véase también Delirium, y demencia.
 Amonio, cloruro, 459
 Amoxicilina, **536**, 983, **1011**
 dosis, **458**
 AMP. Véase Adenosina, monofosfato.
 cíclico, aumento, 113
 incremento, 283
 intracelular, 178
 producción, 113
 Ampicilina, **1011**
 dosis, **458**
 exantema relacionado, **1050**
 Amplicor, 1034
 Amplio espectro, fármacos, 1497
 Ampolla idiopática, 1312
 Amprenavir, **1040**
 Amrinona, 284
 Anabólicos, esferoides. Véase Osteoporosis, tratamiento(s).
 Anaerobias, bacterias, 673
 Anaeróbica, glucólisis, 206
 Anafiláticas, reacciones, 1322
 materiales capaces de causar, **1322**
 Anafiláctico(s), choque, **915**
 episodios, 1323
 Anafilaxis, 1322-1324
 complicaciones, 1323
 datos epidemiológicos, 1322
 definición, 1322
 diagnóstico, 1323
 manifestaciones clínicas, 1323
 patogenia, 1322-1323
 tratamiento, 1323-1324
 Anal(es), abrasión, **561**
 atresia, **514**
 carcinoma epiteloide, 1032
 conducto, 557
 fisuras, **545**
 y fistulas. Véase Fisuras y fistulas anales.
 relaciones sexuales, 561
 úlcera, 560
 Analgesia, 793
 Analgésicos, 1465
 abuso, **388**
 no esteroideos, 718
 Análisis, cualitativo, 1549
 estadístico, **1549**
 procedimientos, 1548-1549
 pruebas, **1549**
 Analogía, 1529
 Anaplásico, carcinoma, **135**
 Anciano(s), **241**, **1487**
 abdomen agudo, causas más frecuentes, **1501**
 anemia, 1231
 antiinflamatorios no esteroideos, uso, indicaciones, **1493**
 arritmias, 1499
 asilo, **1503**
 depresión, 1509
 principales tipos, **1509**
 desnutrición, 1512
 causas más frecuentes, **1512**
 digital, algunas variables farmacocinéticas, **1490**
 hipertensión, arterial. Véase Hipertensión, arterial, poblaciones especiales, tratamiento, 241
 dosis de diuréticos recomendadas, **1495**
 hospitalización, 1515
 organismo, 1489
 peculiaridades, antibióticos, uso, **1496**
 suicidio, 1509
 uso de antibióticos, recomendaciones, **1497**
 Ancobon, 1027
 Ancorina, 1156
 Ancylostoma duodenale, fuentes, **1094**
 hallazgos clínicos, **1094**
 método diagnóstico, **1094**
 sitio de infección, **1094**
 tratamiento, **1094**
 Andrógenos, 181, **486**, **620**, **1448**
 fijación, inhibición, 475
 privación, 475
 producción local, 152
 síndrome de insensibilidad, **150**
 Anedonia, 838
 Anemia(s), 67, 199, 404, 414, 418-419, **488**, **539**, **552**, 743, 1203, 1227-1236, **1252**, **1290**
 aplásica, 991, 1233, 1244-1248, **1246**, **1493**
 apoyo, medidas, 1248
 clasificación, **1246**
 datos epidemiológicos, 1244-1245
 definición, 1244
 diagnóstico, 1245-1247
 algoritmo, 1247
 diferencial, 1247
 evolución, 1244
 fármacos relacionados, **1245**
 manifestaciones clínicas, 1245
 tratamiento, 1247-1248
 células, espuela, 1242
 falciformes, 1242
 costo-beneficio, 1232-1236
 crónica, 733
 deficiencia de hierro, 1236-1240
 definición, 1236
 diagnóstico, auxiliares, 1239
 etiología, 1237-1238
 manifestaciones clínicas, 1238
 metabolismo, 1236-1237
 principales causas, **1237**
 tratamiento, 1239-1240
 definición, 1227
 diagnóstico, 1232
 diferencias fisiopatológicas, **1228**
 enfermedades crónicas, 1227-1232
 alcohol y hematópoyesis, 1229
 ancianos, 1231
 anorexia nerviosa, 1231
 cáncer, eritropoyesis, inhibición, 1228
 colágena, 1231-1232
 embarazo, 1231
 grandes quemaduras, 1232
 hepatopatías, relacionada, 1229
 hierro sérico y transferrina, disminución, 1227-1228
 hiperparatiroidismo, 1231
 hipertiroidismo, 1231
 hipotiroidismo, 1230-1231
 médula ósea, anomalías, 1228
 renales, 1229-1230
 familiar, 1240
 Fanconi, **1246**
 ferroprivas, 1237. Véase también Anemia(s), deficiencia de hierro,
 grave, **912**
 hemolítica(s), **1205**, 1233, 1240-1244
 agentes físicos, químicos o infecciosos, hemólisis, 1243
 autoinmunitaria, 1050, 1228, **1241**, 1241-1243
 definición, 1240
 diagnóstico, algoritmo, 1242
 auxiliares, 1241
 estudio, guía, **1241**
 extracorpóreas, clasificación, 1241
 fragmentación eritrocitaria, síndrome. 1243-1244
 hemoglobinuria paroxística nocturna. 1243
 isoimmunización, 1241
 microangiopática, 1242
 síndrome, **1407**, 1408-1409
 hipercrómica, microcítica, 1234
 hipocrómica, macrocítica, 1235
 microcítica, 1230
 implicaciones psicosociales, 1232
 macrocítica, 1231
 diagnóstico, algoritmo, 1235
 manifestaciones clínicas, 1227
 megaloblástica, 528
 microcítica, diagnóstico, algoritmo, 1234
 normocítica, diagnóstico, algoritmo, 1233
 normocrómica macrocítica, 1235
 perniciosa, 164, 527, 1231
 sideroblástica, 1234
 sideropénica, 1232
 tipo normocítico-normocrómico, 1229
 tratamiento, decisión, niveles, **1232**
 Anestesia, electiva, intubación, 955
 general, **910**, **957**
 Anestésicos locales, **1322**
 Aneurisma(s), **810**
 aórtico(s), 331-336, 577
 clasificación, 331-332
 diagnóstico y tratamiento, 334-336
 etiología, patogenia y factores predisponentes, 332-333
 historia natural, 332
 manifestaciones clínicas, 333
 no roto, **819**
 ventricular, **916**
 Anexos uterinos, torsión, **920**
 Anfetaminas, **34**, 929, 930, **933**
 Anfotericina, B, 1025, 1027, 1080
 perioperatoria, 1085
 liposómica, 1111
 Angitis necrosante, **965**
 Angina, ataques, 287
 Anginoso, dolor, 130
 Angiodisplasia, 507, 509
 Angiofibroma, **1371**
 Angiografía, 380-381, 781-782
 cateterismo cardíaco, 310
 Angiopatía, amiloidea, **814**
 angioesclerótica, 1364
 angioespástica, 1364
 angiotónica, 1364
 Angioplastia, 288, 289, 810
 Angiosarcomas, 1475
 Angiotensina, **224**
 enzima convertidora (ECA), 227, 1247
 acción descarboxilante, 235
 inhibidores, 225, 281-282, 338, 397
 uso profiláctico, **276**

- Angiotensina II, 124, 227, 315
aumento, 278
efecto directo trófico, 321
formación, 408
receptores, 72
respuesta presora, 234
síntesis, 231
- Ángulo, abierto, glaucoma crónico, 1362
cerrado, glaucoma, 1362-1363
pontocerebeloso, lesión, 721
tumores, 1383
- Angustia, crisis, **849**. Véase también Ansiedad.
DSM-IV, **849**
intolerable, 736
situacional, crisis, 851
trastornos. Véase Ansiedad.
- Anhedonia, **878**
- Anhidrasa carbónica, inhibidores, 1363
sobredosis, **907**
- Anillo, esofágico inferior, 577
mitral, calcificación, 1006
- Animo, depresivo, estado, **840**
disfórico, estado, 929
DSM-IV, trastornos, **838**
trastorno(s), 838
estado, **857**
- Anismus, 512, 514
- Ano, carcinoma, **561**
dolor, 560
ulceraciones, 1019
- Anopheles, mosquito. Véase Paludismo.
- Anorexia, **54**, **534**, **584**, 614, 940, **1000**, 1072
nerviosa, **199**, **513**
y anemia, 1231
y bulimia, 863-866
antecedentes históricos, 863-864
complicaciones, 866
datos epidemiológicos, 864
definiciones, 863
diagnóstico, 865-866
auxiliares, 865-866
manifestaciones clínicas, 864-865
patogenia, 864
factores biológicos, 864
tratamiento, 866
- Anormal(es), fondo de ojo, **1407**
función tiroidea, 1235
hemorragia uterina, **1418**
sangrados uterinos, 1425
- Anoscopia, 558, 560
- Anosognosia, 806
- Anovulación crónica, 1420, 1423
- Anoxia, 403
cerebral, **729**
global, 753
- Anquilosante, espondilitis, 1142
- Ansiedad, 65, **252**, **716**, 847-853, **912**, 1144, **1149**
agorafobia, 849
angustia, crisis, 848-849
trastornos, 849-850
ansiedad generalizada, trastorno, 850
crisis, 847
datos epidemiológicos, 848
definición, 847-848
diagnóstico, 853
estrés postraumático, trastorno, 852
factores, precipitantes, 848
riesgo, 848
fisiopatología, 852
fobia, simple, 851
social, 850-851
generalizada, trastorno. Véase Ansiedad, neurosis, 847
obsesivo-compulsivo, trastorno, 851-852
social, trastorno. Véase Fobia social, tratamiento, 853
- Ansiolíticos, 518, 929, 930
- Antagonistas H2, 522
- Anterior, arteria cerebral, 805
- Anteroinferior, arteria cerebelosa, 806
- Antiácidos, **525**
ingestión crónica, 1230
- Antiarrítmicos, **513**, 1498-1500
agentes, 282-283
anciano, fisiología, 1499-1500
clasificación, 1499, **1499**
indicaciones, 1498-1499
- Antibióticos, **525**, 690, 1496-1498
administración, 970
diarrea relacionada, 995
excreción, 1497
factores farmacocinéticos, 1497
indicaciones, 1497-1498
infecciones, profilaxis, 1498
- Anticapsulares, anticuerpos, 650
- Anticoagulación, tiempo indefinido, 303
- Anticoagulante(s), 282, 297
lúpico, 1221, **1223**
proteínas, 1271
terapéutica, **814**
- Anticolinérgicos, **513**, 517, 519, 665, 695
- Anticolinesterásicos, dosis, **766**
máxima, **766**
efecto, **766**
- Anticoncepción, 1424-1429
alternativas anticonceptivas en mujeres con endocrinopatías, 1428
ovario poliquístico, 1428
prolactinoma, 1428
tiroidea, enfermedad, 1428
anticonceptivos y trastornos de la coagulación, 1427
contracepción en cánceres ginecológicos, efecto, 1426
diabetes mellitus y control de la fertilidad, 1428
dislipidemias, 1427-1428
infecciones de transmisión sexual, 1429
anticonceptivos orales combinados, 1429
barrera, métodos, 1429
dispositivo intrauterino, 1429
sexo seguro, 1429
métodos anticonceptivos, actuales, 1425-1426
barrera, métodos, 1426
dispositivo intrauterino, 1425
hormonal inyectable, 1425
oclusión tubaria bilateral, 1426
vasectomía, 1426
enfermedad(es), cardiovascular(es), 1426-1427
neurológicas, 1429
- Anticonceptivos, **491**. Véase también Hipertensión, arterial, poblaciones especiales,
orales, **1317**
combinados, 1429
uso, **1451**
- Anticonvulsivos, **872**
- Anticorrosivos, **939**
- Anticuerpo(s), antifosfolípidos, síndrome, 1220-1223
diagnóstico, 1223
manifestaciones clínicas, 1222-1223
patogenia, 1221
tratamiento, 1223
- c, **590**
e, **590**
superficie, hepatitis por virus B, 589
treponémicos fluorescentes, absorción, 1030
- Antidepresivos, **878**
tricíclicos, intoxicación, 943-944
manifestaciones clínicas y diagnóstico, 943-944
tratamiento, 944
- Antidepresores, **767**
tricíclicos, intoxicación, cuadro clínico, **944**
- Antidiabéticos, medicamentos. Véase Diabetes, mellitus, tratamiento.
- Antidiurética, hormona, 97, **97**, 900. Véase también ADH.
secreción inadecuada, 132, 161
- Antieméticos, **525**
- Antiestrógeno, 157
- Antigenemia, 1046, **1048**
- Antígeno, e, hepatitis por virus B, 589
K, 463
leucocitario humano B27, 1161
p24, 1018
sensibilidad específica, **1327**
superficie, hepatitis por virus B, 589
temprano, difuso, 1051
restringido, 1051
- Antígeno-anticuerpo, complejos, **961**
- Antihemofílico, B, factor, **1272**
factor, **1272**
- Antihipertensivos, **513**
- Antihistamínicos, 934, 936, **937**
H1, fármacos, 1383
- Antiinflamatorios, 665, 695-696
no esteroideos, 502, 524, 532, 712, 1138, 1163, 1196, 1206, **1256**, 1492-1493
definición e importancia, 1492
efectos adversos, 1492-1493
más comunes, **1493**
ingesta crónica, 1232
interacciones, 1493
principales, características, **1492**
- Antiinsulina, anticuerpos, **37**
- Antiislotes, anticuerpos, **37**
- Antimetabolitos, 1247
- Antimicrobiana, profilaxis, 971
- Antimicrobianos, uso, 958
- Antineumocócica, vacuna polivalente, uso, 826
- Antineutrófilos, anticuerpos citoplásmicos, 435, 442
- Antinucleares, anticuerpos, 393, 1161, **1205**
- Antioxidante(s), déficit, 606
efecto, 610
- Antipalúdico(s), 1206, 1338
- Antipiréticos, fármacos, 963
- Antirretroviral(es), resistencia cruzada, **1036**
terapéutica, 1020
uso, 1035
- Antisueros, **1322**
- Antitetánica, inmunoglobulina humana, 1005
profilaxis, 951
- Antitiroideos, fármacos, **112**
medicamentos, 118
- Antitripsina, alfa, deficiencia, 592
alfa-1, 579, 1156
deficiencia, 396, **599**, **620**
- Antitrombina, anticuerpos, **1274**
deficiencia, 370

- Antitrombina III, **75**
deficiencia, **380**
pérdida(s) urinaria(s), **392, 396**
- Antituberculosa, quimioprofilaxis, **691**
- Antituberculosos, fármacos, primera elección, **687**
nuevos medicamentos. Véase Tuberculosis, pulmonar.
- Antraciclinas, **1247**
- Anular, granuloma, **1311**
- Anuria, **400**
- Aorta, abdominal, oclusiones, **382**
aneurisma disecante, **916**. Véase también Aneurisma(s), aórtico(s).
ascendente, **331**
disección, tratamiento, **334**
rotura fatal, riesgo, **335**
coartación, **330**
disección, **253**
infrarrenal, aneurisma, **334**
luz, estrechamiento congénito, **325**
torácica descendente, **331**
toracoabdominal, **331**
y troncos supraaórticos, **810**
- Aórtica(o), aneurisma, **248**
disección, **246**
estenosis. Véase Cardiopatía(s), valvular reumática.
diagnóstico, auxiliares, **307-308**
fisiopatología, **307**
manifestaciones clínicas, **307**
tratamiento, **308**
insuficiencia. Véase Cardiopatía(s), valvular reumática.
diagnóstico, auxiliares, **309-310**
fisiopatología, **308-309**
manifestaciones clínicas, **309**
tratamiento, **310**
regurgitación, **309**
segundo ruido, **323**
- APACHE II, sistema, **570**
- Aparato respiratorio, infecciones virales, **1503**
- Apatía, **778**
- Apendicitis, **457, 922, 1501**
aguda, **920**
- Apetito, aumento, **877**
estimulantes, **1032**
incremento, **126**
pérdida, **837**
real, **863**
supresores, **195**
- Apical, soplo holosistólico, **305**
- Aplásica, anemia, **1260, 1267**
crisis, **1241**
- Aplastamiento, síndrome, **1276**
- Apnea, central, **882**
mixta, **882**
obstructiva, **882**
súbita, **1004**
sueño, síndrome. Véase Sueño, trastornos.
- Apofisiaria, enfermedad, **1158**
- Apolipoproteína H, **1221**
- Apomorfina, dosis letal, **937**
- Apoproteínas, clasificación, **268**
funciones principales, **267**
- Apoyo nutricional especializado, **209-214**
administración, guía, **208**
estrategias futuras, **213-214**
generalidades, **209**
indicaciones, **210-212**
administrar, **211**
algoritmo, **1514**
médula ósea, trasplante, **211-212**
relativas, **212-213**
traumatismo mayor, **211**
paciente desnutrido, identificación, **209-210**
- Apraxia, **1506**
- Aquilea, hiporreflexia, **86**
- Aquiles, tendón, **1138**
- Aracnoidismo, **921**
- Aracnoiditis adherente extensa, **1105**
- Araquidónico, ácido, metabolismo, **1326**
- Árbol, biliar, aire, **563**
bronquial, componentes, **314**
traqueobronquial, inflamación. Véase Bronquitis, aguda.
- Arbovirus, **829**
- Arbutnot Lañe, enfermedad, **515**
- Arco aórtico, hipoplasia, **333**
- L-Arginina, ingesta, **225**
- Aristóteles, principio de justicia formal, **12**
- Arma de fuego, proyectil, herida(s), **673, 790**. Véase también Craneoencefálico, traumatismo.
- Arreflexia, debilidad muscular, **798**
- Arritmia(s), **284, 507**
respiratoria, **1499**
supraventriculares, **298**
ventriculares, **1500**
- Arsenicales orgánicos, **1247**
- Arsénico, **796**
cloruro, intoxicación, **491**
- Arteria(s), basilar, oclusión aterotrombótica, **806**
ramas perforantes, **806**
braquiales, pulsos, disminución, **1187**
cerebral, anterior, infarto, **753**
media, oclusión, **806**
coronarias intramurales, cambios estructurales, **321**
espirales, capa musculoelástica, retención, **1406, 1407**
infiltrado inflamatorio, biopsia, **1189**
intracerebrales, distensión, tracción o dilatación, **707**
periféricas, angioplastia transluminal percutánea. Véase Extremidades, insuficiencia arterial,
pulmonar, presión, **343**
renal, estenosis, **1254**
subclavias, soplos, **1187**
temporal, **1190**
biopsia, **1188**
dolor, **1190**
inflamación primaria, **717**
- Arterial, gasometría, **668**
hipertensión, **1427**
periférica, enfermedad, **377**
presión, **217, 219, 808, 1407**. Véase también Hipertensión, arterial,
cifras, **222, 244**
medición adecuada, **219**
registro ambulatorio, **219**
variabilidad normal, **219-220**
trombosis, **1222**
vigilancia, **793**
- Arteriografía, **236**
cerebral, **811**
pulmonar, **316**
urgente, **510**
- Arteriográficas, alteraciones, **1185**
- Arteriolar, hialinosis, **81, 82**
- Arteriolas, **1188**
biopsia, **1189**
- Arteriosclerosis infrarrenal, estadificación, **379**
- Arteriovenosa, fistula, **229**
malformación, **769, 818**
- Arteritis, **708**
células gigantes, **1184**
granulomatosa necrosante, **1190**
Takayasu, **1184**
temporal, **717-718, 1190**. Véase también Vasculíticos, síndromes,
definición y datos epidemiológicos. **1187-1188**
manifestaciones clínicas, **1188**
tratamiento, **1188**
- Articulación(es), metatarsofalángica, primera, dolor o hinchazón, **1169**
sacroiliacas, hipersensibilidad, **1194**
- Articular(es), cartilago, **1156**
deformidad, **1197**
dolor, **1150**
inflamación, **1173**
procesos inflamatorios, **1137**
prótesis, **1173**
punción, **1178**
- Artificiales, trastornos. Véase Psicossomáticos, trastornos.
comportamiento fingido, **890**
Munchausen, síndrome, **890**
síntomas, físicos, **890**
psicológicos, **890**
válvulas cardíacas, **1242**
- Artralgia(s), **887, 1279**
diagnóstico, algoritmo, **1161**
migratorias, **1149**
- Artritis, **997, 1192**
aguda, **1168**
crisis recurrentes, **1165**
gotosa, **327**
aguda, **1165**
infecciosa, **1161, 1173-1176**
características, agentes causales, **1174**
diagnóstico, **1174-1175**
etiología, **1173-1174**
manifestaciones clínicas, **1173**
pronóstico, **1176**
tratamientos, **1175**
intermitente, **1202**
mutilante, **1195**
no erosiva, **1205**
reactiva, **1217-1220**
definición, **1217**
fiebre reumática, **1219-1220**
síndrome de Reiter, **1218**
reumatoidea, **347, 441, 508, 634, 965, 1137, 1158, 1181, 1197-1201**
definición, **1197**
diagnóstico, **1199**
auxiliares, **1199**
epidemiología y genética, **1197**
etiología y patogenia, **1197-1198**
factor reumatoideo, **1198**
juvenil, **441, 1161**
manifestaciones clínicas, **1198-1199**
extraarticulares, **1199**
tratamiento, **1199-1201**
séptica, **1175**
simétrica, **1200**
traumática, **1176-1178**
clasificación, **1176-1177**
definición, **1176**
diagnóstico, **1177-1178**
episodio único, **1176**
tratamiento, **1178**

- Artroosteítis pustulosa, 1193
 Artropatía, psoriásica. *Véase* Espondiloartropatías, seronegativas.
 diagnóstico, auxiliares, 1196
 evolución y pronóstico, 1196
 tratamiento, 1196
 reactiva, 1193
 Artroplastia total, 1163
 Artroscopia, 1175
 Asa, centinela, 556
 ciega, **538**
 diuréticos, 415
 Ascariasis, 1092, 1093
Ascaris lumbricoides, fuentes, **1094**
 hallazgos clínicos, **1094**
 método diagnóstico, **1094**
 sitio de infección, **1094**
 tratamiento, **1094**
 Ascitis, **492**, 495-501, **570**, **584**
 aspecto oscuro, 571
 biliar, **495**
 causas, enfermedad del peritoneo, no relacionadas, **495**
 complicaciones, 498-499
 diagnóstico, 497-498
 diálisis, dependiente, **495**
 fisiopatología, 497
 infectada, clasificación, **499**
 líquido, estudios, **498**
 infección espontánea, **499**
 neutrocítica con cultivo negativo, **499**
 pancreática, **495**
 patogenia, 496-497
 quillosa, **495**
 tratamiento, 499-501
 urinaria, **495**
 y edema, 496
 y enfermedades del peritoneo, **496**
 Ascorbato, **75**
 Ascórbico, ácido, 456
 Asesinas naturales, células, 104
 Asherman, síndrome, **1419**
 Asintomática, disfunción ventricular izquierda.
 Véase Insuficiencia, cardíaca, congestiva.
 hiperuricemia. *Véase* Gota.
 infección, **1021**, 1044
 isquemia coronaria. *Véase* Silenciosa, isquemia coronaria.
 Asistolia, 904
 criterios para tratar, **366**
 ventricular. *Véase* Conducción, alteraciones del ritmo.
 criterios electrocardiográficos, 366
 tratamiento, 366
 Asma, **638**, **1190**, 1324
 bronquial, **912**
 extrínseca, 693
 intrínseca, 693
 Asmático, estado, **908**
 Asociación, fuerza, 1528
 Medicina Interna de México, Grupo de Expertos en Hipertensión Arterial (GEHTAMIM), 250
 Asomatosognosia, 806
 Aspartame, 49
 Aspartato, aminotransferasa, 584
Aspergillus, 969, 1024
 fumigatus, 967
 riesgo de infección, 967
 Aspiración, biopsia, 114
 infecciones, **675**
 neumonía, **489**, 522, 955-958
 agentes anaerobios relacionados, **956**
 causas, 956
 complicaciones, 958
 datos epidemiológicos, 955-956
 definición, 955
 diagnóstico, 957
 diferencial, 957
 factores que predisponen, **957**
 fisiopatología, 956
 manifestaciones clínicas, 956-957
 tratamiento, 958
 Aspirina, 942
 administración, 813
 uso, 292
 Astenia, **32**, 1116, 1363
 Astrocitoma(s), **778**, **779**, 784, 787
 anaplásico, resonancia magnética nuclear, 782
 tomografía axial computada, 783
 Astrovirus, 1029
 Ataxia(s), **936**, 1383
 cerebelosa aguda, 830
 espinoocerebelosas, **721**
 Atelectasia(s), 646, 798
 Atención hospitalaria, costos, 22
 Atenolol, **933**
 dosis, 303
 Aterosclerosis, **75**, **246**, 259-266, 377
 aceleración, 320
 acelerada, 269, **1181**
 coronaria, 382
 datos epidemiológicos, 261
 definición, 259
 etiopatogenia, 259-261
 grasa, infiltración, 260
 hipótesis, combinaciones, 261
 íntima, proliferación celular, 260-261
 factores de riesgo, 261-264, **262**
 alta densidad, lipoproteínas, concentraciones disminuidas, 263
 diabetes mellitus, 263
 hipercolesterolemia, 262
 hipertensión arterial sistémica, 262
 hiperuricemia, 264
 lipoproteína-a, 264
 obesidad, 264
 sedentarismo, 264
 sexo masculino, 264
 tabaquismo, 262-263
 generalidades, 259
 manifestaciones clínicas, 264-266
 cardiopatía isquémica, 265
 cerebral, enfermedad vascular, 265-266
 historia natural, 264-265
 mesentérica, enfermedad vascular, 266
 periférica, insuficiencia arterial, 266
 Proyecto Internacional, 261
 Aterotrombótico, infarto cerebral, **800**, **804**, 804-810
 angioplastia, 810
 definición, 804
 diagnóstico, 807
 auxiliares, 807
 manifestaciones clínicas, 804-805
 síndromes neurológicos, 805-807
 tratamiento, fase aguda, 807-809
 quirúrgico, 809
 Atípicos, leucocitos, 1266
 Atleta, pie, **1125**
 Atmosférica, presión, 630
 Atovaquone, 1132
 ATP, consumo, 803
 producción, 802
 reducción, 428
 síntesis, 428
 Atracones, **865**
 Atracurio, **938**
 Atragantarse, sensación, **849**
 Atrapamiento, síndromes, **85**
 Atresia, biliar congénita intrahepática, **486**
 tricuspídea, **330**
 Atrofica, gastritis. *Véase* Gastritis, crónica.
 Atropina, 695
 Audible, estridor, 1399
 Audición, 1376
 disminución, 1299
 pérdida súbita, 1378
 Audífonos, 1379
 Auditiva(s), alucinaciones, 856, 1373
 corteza, 1377
 sensorial, alteración, **1373**
 Aurícula izquierda, presión-volumen, relación, 305
 Auricular, aleteo, 357
 enfermedad, **810**
 fibrilación, 123, 358, 541, **810**. *Véase también* Conducción, alteraciones del ritmo.
 criterios electrocardiográficos, 359
 flúter. *Véase* Conducción, alteraciones del ritmo.
 criterios electrocardiográficos, 358
 galope, 322
 péptido natriurético, **224**, 227, 427
 taquicardia, 341, 356. *Véase también* Conducción, alteraciones del ritmo,
 cambios electrocardiográficos, 356-357
 no paroxística, 356
 supraventricular paroxística, 355-356
 tratamiento, 357
 Auriculoventricular, bloqueo, 341, 1499. *Véase también* Conducción, alteraciones del ritmo,
 primer grado, 367
 criterios electrocardiográficos, 367
 segundo grado, 367
 tipo I, 367-368
 tipo II, 368-369
 tercer grado, 369
 criterios electrocardiográficos, 369
 nodo, 298
 Ausencia(s). *Véase* Convulsiones,
 atípicas, **772**
 estado, **770**
 juvenil, epilepsia, **770**
 mioclónicas, epilepsia, **770**
 Autoanticuerpos, hemólisis, 1232
 Autoinmunitaria(s), anemia hemolítica. *Véase* Anemia(s), hemolítica(s).
 enfermedad(es), 163, 1422
 tiroidea, **112**, **164**
 Automatismo, alteraciones, 352
 y conductividad alterada, combinaciones, 353
 Autonomía, principio de respeto. *Véase* Medicina, interna, ética.
 Autonómica, disfunción, 1004
 neuropatía, 51, **52**
 Autosómica, enfermedad renal poliquística, 450
 Autotrombina **II**, **1272**
 AV, conducción, 357
 nivel nodal, 357
 nodo, 357
 refractoriedad global, 358

- Avanzada, edad, 1501
 Avena, células, cáncer, 701
 Avulsiones, **791**
 Axial, malestar, 1147
 Axilares, ganglios linfáticos, 1292
 Axones, 75
 Ayunas, alteraciones de la glucemia, **37**. Véase también Diabetes, mellitus, y trastornos afines, diagnóstico.
 Ayuno, **33**
 nocturno, paciente, **1130**
 Azatioprina, 423, 1200, 1207, **1245**
 dosis, **766**
 efecto máximo, **766**
 inicia efecto, **766**
 Azoados, aumento, **72**
 relación, pérdida, **944**
 Azoles orales, 1086
 Azúcares, absorción, fármacos que modifican, 52-53
 fibras dietarias, 52
 glucosidasas alfa, inhibidores, 53
 ingestión excesiva, **62**
- BAAR, tinción, 1022
 Babesiosis, 1242
 Babinsky, signo, 806, 812, 815
 bilateral, 788
 Bacilos ácidoalcohol resistentes (BAAR), tinción, 1023
 Bacteria(s), **961**
 inhalación, 1066
 Bacteriana(s), conjuntivitis. Véase Conjuntivitis, causas, 1357
 complicaciones, 1358
 manifestaciones clínicas, 1357
 tratamiento, 1357-1358
 dinámica, **973**
 faringoamigdalitis, 1385
 infección(es), 452, 968-969, **1126**
 prostatitis crónica, 463
 sepsis, **1276**
 sobrepoblación, **538**
 Bacteriascitis, no neutrocítica microbiana, **499**
 polimicrobiana, **499**
 Bacteriemia, 492
 crónica, **389**
 Bacteriuria, 453, 466
 asintomática, 453
 tratamiento, 458
 Bacteroides, **956**, 985
 buccae, **673**
 fragilis, 563, **642**, **1431**
 oris, **673**
 Bagging, **874**
 Baja, densidad, lipoproteínas, 48, 71, 225, 259
 cifras, 395
 regulación, 190, 234
 Balanitis, 1088
 gangrenosa, 983
 Balón(es). Véase Ascitis.
 angioplastia, 326
 sonda, **492**, 504
 taponamiento, 494
 valvuloplastia, 303
 Banda, esclerosis, **1297**
 queratopatía, 407
 Bandemia, **570**, 1250
 Bandera, onda, 405
 Banks, criterios clínicos, **570**
- Barba, tina, características clínicas, 1125
 diagnóstico diferencial, **1125**
 etiología, **1125**
 tratamiento, **1125**
 Barbitúricos, **57**, 817, 935-936, **1411**
 depresores, 934
 intoxicación, manifestaciones iniciales, **936**
 Bario, exámenes, 508
 Barorreceptores, regulación, 107
 Barotrauma, **720**, 1004, 1390
 Barotraumatismo, 798
 Barra, dolor epigástrico, **1409**
 Barrett, esófago, 519, 579, 521, 522, 1213
 Barros, 1320
 Bartholin, glándula, absceso, **561**
 Bartonellosis, 1242
 Bartter, síndrome, 452, **909**, 1253
 Basal, estado, **1514**, 1539, 1544, 1544
 tasa metabólica, 193
 Base blanca, uñas, 1313
 Basilar, arteria, 806
 Basocelular, carcinoma, 1346-1348
 definición, 1346
 diagnóstico, 1347
 manifestaciones clínicas, 1347
 profilaxis, 1348
 riesgo, factores, 1346-1347
 tratamiento, 1347-1348
 Basófila, degeneración, 1107
 Basofilia, 1290
 Basopenia, 1258, 1260
 Bata blanca, efecto, 219, 220, 221, 252
 Bazo, 1248
 crecimiento, 1249
 mecanismos fisiopatológicos, **1249**
 grande, 1250
 tamaño, diagnóstico, algoritmo, 1251
 BCG, vacunación, 1314
 Beal, cápsula, 989
 Beclometasona, dipropionato, 1381
 Beger, operación, 582
 Behcet, enfermedad, 548, 830, 1193, **1317**
 síndrome, 517
 Bell, parálisis, 727, 1374. Véase también Periférica^{*)}, parálisis.
 Bence Jones, proteína, 1305
 Benceno, 1242, 1284
 Beneficencia, principio. Véase Medicina, interna, ética.
 Bengala, rosa, instilación, 1192
 Benigna, enfermedad mamaria, 1426
 hiperplasia prostática, **388**
 infección respiratoria, 1084
 Benigno(s), adenoma, 176
 quistes, **388**
 vértigo postural paroxístico, 1383
 Benzodiazepina(s), 289, 853, **879**, **933**, 934, 935
 vida media, **1511**
 N-Benzoil-L-tirosilparaaminobenzoico, ácido, 580
 Benzonatato, **938**
 3,4-Benzopireno, 697
 Benzopirenos, 605
 Berger, enfermedad, **434**, 437
 Beriberi, **229**
 Berilio, exposición, 1304
 Bemstein, prueba, 520
 Bertin, columna, 478
 Beta, adrenérgicos, **903**
 agonistas, 317
 antagonistas adrenérgicos, 541
 bloqueadores, 128, 243, 251, 252, 283, 872, 1339, 1363, 1499
 adrenérgicos, 289, 359
 uso, **248**
 factor transformante, 1198
 transformación del crecimiento, factor, 1212
 Beta-lactamasas, inhibidores, **1436**
 Beta-lactámicos, inhibidores, 690
 monoterapia, 466
 Bicarbonato, 1494
 concentración, disminución, 906
 disminución, 906
 pérdidas, **907**
 sérico, disminución, 140
 Bidimensional, ecocardiografía, 323
 Bifosfonatos. Véase Osteoporosis, tratamiento(s).
 Bifurcación aórtica, embolia, **920**
 Biglucanos, 1156
 Biguanidas, **37**, **57**. Véase también Insulina(s), resistencia, fármacos que disminuyen.
 características, **54**
 Bilateral, déficit neurológico, 1143
 hiperplasia corticosuprarrenal, 176
 oclusión tubaria, **1068**, 1426
 Biliar(es), ácidos, **539**
 litiasis, 179
 obstrucción, 271, 600
 sales, 615
 Bilirrubina(s), conjugada, 485, 488
 formación, 485
 incremento, 584
 metabolismo normal, 485
 no conjugada, 485, 488, 1241
 totales, **1103**
 Bilis, reflujo, 573
 Biliverdina, 485
 Binda, signo, 824, 828
 Bioética, concepto. Véase Medicina, interna, ética.
 Biología molecular, métodos, **1130**
 Biológica y epidemiológica, plausibilidad, 1528
 Biomédicos, conocimientos, 4
 Biometría hemática, **923**
 completa, 393, 1073
 Bipolar(es), trastorno(s), **838**, 839, 842
 Bismuto, citrato, **536**
 Blando, cuello uterino, **1424**
 Blastomycosis. Véase Laringitis.
 definición y etiología, 1398
 manifestaciones clínicas, 1398
 Blastomyces dermatitidis, 1398
 Blefaritis escamosa, 1358
 Bleomicina, 139, 651, **961**
 Bloom, síndrome, **150**, 1302
 Bloqueadores, AT-1, 252
 beta, 494
 uso, 493
 H2, 522, 525, 525
 Blummer, concha, 607
 Boca, lesiones, 1028
 sequedad, 876
 Bocio, 517. Véase también Tiroides, glándula, crecimiento visible.
 antecedentes, **117**
 difuso, **112**, 125
 endémico, 111
 esporádico, 111
 intratorácico, 114
 multinodular, **117**
 nodular, **112**

- simple, 111
- sustancias productoras, ingestión, **112**
- Bolsa. *Véase* Ascitis.
 - inflamación. *Véase* Bursitis.
- Bomba, cardiopatía isquémica sin falla, **252**
- Borrelia burgdorferi*, **1174**
- Borrosa, visión, **32, 65, 78, 79, 327, 1407**
- Bosentán, 254
- Botón de camisa, úlceras, 1098
- Botulismo, **667**
- Bouchard, Nódulos, 1157, **1158**
- Bowman, espacio, 436, 442
- Bradicardia, 792, **865, 1061**
 - relativa, 988
 - sinusal, 904
- Bradicipinas, 224
- Bradipnea, 792
- Brecha aniónica, 906
 - aumentada, **907**
 - normal, **907**
- Brenner, tumor, 1420
- Bretilio, **1499**
- Broca, afasia, 724, 806
 - área, 724
- Bromocriptina, 103, **634, 750**
- Bromofeniramina, dosis letal, **937**
- Broncoalveolar, adenocarcinoma, **699**
 - lavado, 1045
- Broncoaspiración, 519, 519, **641, 648, 957, 1514**
- Broncodilatación, **877**
- Broncodilatadores, 665, 695
- Broncogénico, cáncer, **965**
 - carcinoma, **674, 675**
- Broncógeno, carcinoma, 158
- Broncografía, 639
- Broncomalacia, 637
- Broncopleural, fistula, 642, **643**
- Broncopulmonar, aspergilosis, 1262
 - tuberculosis, 627
- Broncoscopia, 639, **651, 1471**
 - broncoscopio rígido, **1011**
- Broncospasmo grave, **910**
- Bronquial, adenoma, **159**
 - asma, **670, 692-696**
 - clasificación, 693
 - complicaciones, 696
 - datos, epidemiológicos, 693
 - histopatológicos, 694
 - definición, 692
 - diagnóstico, auxiliares, 694
 - etiopatogenia, 693
 - fisiopatología, 693-694
 - manifestaciones clínicas, 694
 - pronóstico, 696
 - tratamiento, 694-696
 - antinflamatorios, 695-696
 - broncodilatadores, 695
 - aspirado, 1085
 - carcinoma, 517
 - cepillado, **651**
 - crónica, infección, **658**
 - fistula, 1077
 - lavado, 694
 - y cepillado, 652
- Bronquiectasia(s), 627, 628, 637-640
 - causas, enfermedades relacionadas y factores de riesgo, 637
 - complicaciones y secuelas, 640
 - datos epidemiológicos, 637
 - definición, 637
 - diagnóstico, 639
 - auxiliares, 638-639
 - diferencial, 639
 - fisiopatología, 638
 - manifestaciones clínicas, 638
 - principales causas, **638**
 - profilaxis, 639
 - rehabilitación, 640
 - tratamiento, 640
- Bronquioalveolar, lavado, **651, 1074, 1130**
- Bronquiolitis, 628
- Bronquios superiores, 637
- Bronquitis, 627
 - aguda, 653-655
 - causas y patogenia, 653-654
 - datos patológicos, 654
 - definición, 653
 - diagnóstico, 654
 - manifestaciones clínicas, 654
 - profilaxis, 655
 - tratamiento, 654
 - crónica, **314, 637, 655-658, 670, 1503**
 - causas y patogenia, 655-656
 - complicaciones, 657
 - complicada, **657, 658**
 - datos epidemiológicos, 655
 - definición, 655
 - diagnóstico, auxiliares, 656-657
 - diferencial, 657
 - fisiopatología, 656
 - gravedad, clasificación, exacerbación aguda, **657**
 - manifestaciones clínicas, 656
 - profilaxis, 657
 - rehabilitación, 658
 - simple, **657, 658**
 - tratamiento, 657-658
 - propuesta, según agente etiológico, **658**
- Brown-Séquard, síndrome, 787
- Brucella*, *abortus*, 999
 - canis*, **999**
 - especies, diferencias, **999**
 - mellitensis*, 999, **999**
 - neotomae*, **999**
 - ovis*, **999**
 - suis*, **999**
- Brucelosis, 598, **599, 858, 965, 999-1001**
 - complicaciones, 1000-1001
 - datos epidemiológicos, 999
 - definición, 999
 - diagnóstico, auxiliares, 1001
 - etiología, 999
 - manifestaciones clínicas, 1000
 - patogenia, 1000
 - prevención, 1001
 - tratamiento, 1001
- Brudzinski, signo, 824, 828
- Bruns, síndrome, 1105
- Bruxismo, 883
- Bucofaringea, disfunción, **211**
- Budd-Chiari, síndrome, 491, **491, 495, 599, 601**
- Buerger, enfermedad, **1181**
- Bulimia, episodios, **865**
 - nerviosa, diagnóstico, criterios, **866**
- Buloso, pénfigo, 7262
- BUN. *Véase* Urea, sanguínea, nitrógeno.
- Bupoprión, **845**
- Burkitt, linfoma, 1031, 1049, 1051, 1296
 - tumor, **1297**
- Burrow, solución, 1335
- Bursitis, 1137-1139
 - aguda, 1137
 - anserina, 1138
 - aquilea, 1138
- definición, 1137
- diagnóstico, 1138
- auxiliares, 1138
- etiología y manifestaciones clínicas, 1137-1138
- gotosa, 1138
- isquial, 1138
- olecraneana, 1137
- patelar, 1137
- rotuliana, 1137
- séptica, 1138
- subdeltoidea, 1137
- tratamiento, 1138-1139
- trocanterea, 1137
- Buspirona, **1320**
- Búsqueda, sesgo, 1535
- Butafonol, dosis letal, **937**
- Butonière, dedos, 1199
- Cabello, fácil caída, **203**
- Cabeza, piojo, 1122
 - tina, características clínicas, **1125**
 - diagnóstico diferencial, **1125**
 - etiología, **1125**
 - tratamiento, **1125**
 - y cuello, neoplasia, 1399
- Cadenas, gamma, enfermedad, **1302, 1303**
 - pesadas, enfermedad, 1303
- Cadera, dolor, **1160**
 - osteoartritis, tratamiento estandarizado, 1163
 - reemplazo articular, 1164
- Cadmio, 659
- Caja torácica, alteraciones, **314**
- Calceín, hiperalgia, 86
- Calcinosis, 1216
 - cutis, 1212
- Calcio, 250, 802, 906, **1272, 1306, 1494. Véase también** Osteoporosis, tratamiento(s).
 - antagonistas, 251, 252, 254, 281, 518, 519
 - bajo, **570**
 - balance, 431
 - bloqueadores, fármacos, 1384
 - cálculos. *Véase* Litiasis, renal.
 - canales, 809
 - bloqueadores, **72, 317, 430, 513, 516, 518, 553**
 - captura, 337
 - carbonato, 469
 - dihidropirofosfato, **1161**
 - gluconato, dosis, **905**
 - inicio de acción, **905**
 - grandes depósitos, 304
 - ingesta, 171
 - intracelular, 809
 - iónico, 340
 - participación, 803
 - sérico, **239, 552**
 - disminución, **569**
 - normal, 1306
 - teoría, 1182
- Calcitonina. *Véase* Osteoporosis, tratamiento(s).
- Calcitriol, 174
 - administración, 414
- Cálculos, café, 566
 - formación, 401
 - infectados, 463
 - nefropatía, **82**
 - negros, 566
 - radiopacos, 563
- Calicreína, sistema, 497

- Calidad de vida, mejoría, 275
 Cáliz, dilatado, 464
 subyacente, amputación, 464
 Calloso, cuerpo, 779
 Calor, hipersensibilidad, 126
 Calorías, 50
 dieta alta, 402
 Calorícoproteínica, desnutrición. *Véase* Paciente[^]), hospitalizado, desnutrición.
 Calóricos, requerimientos, 206
 Cama, reposo, 500
 prolongado, 344
 Cambridge, clasificación, 581
 Camitta, criterios, 1246
 cAMP, formación, 284
 Campo visual, alteraciones, 832
Campylobacter, 1029, 1099
 fe tus, 1430
 jejuni, 547
 Canadiense, Grupo de Trabajo, 15
 Canal lento, síndrome, 765
 Cáncer(es), 191, 516
 cervical *in situ*, 1460
 colorrectal no poliposo, síndrome, 610
 diseminado, 1242
 eritropoyesis, inhibición, 1228
 ginecológicos, contracepción, efecto, 1426
 miopatía necrosante asociada, 1211
 ovárico, síndrome, 1451
 terminal, atención del enfermo, 1463-1465
 organismo, fisiopatología, 1463-1465
 vesícula y vías biliares, 613-616
Candida, 529, 969, 1007, 1024, 1086, 1124
 albicans, 577, 674, 916, 1086, 1228
 infección, 455
 vaginitis, 32
 alergia, 1438
 esofagitis, 1088
 glabrata, 1086
 guilliermondii, 1086
 krusei, 1086
 tusitaniae, 1086
 parapsilosis, 1086
 pseudotropicalis, 1086
 riesgo de infección, 967
 rugosa, 1086
 tropicalis, 1086
 Candidiasis, 69, 517, 1086-1090. *Véase también*
 Laringitis.
 características clínicas, 1126
 datos epidemiológicos, 1087
 definición, 1086
 diagnóstico, 1089
 diferencial, 1126
 etiología, 1086-1087, 1126
 manifestaciones clínicas, 1088-1089
 oral, 1019, 1028
 orofaríngea, 1021
 patogénesis, 1087
 sistémica, riesgo, principales factores independientes, 1089
 tratamiento, 1089-1090, 1126
 vaginal persistente, 1021
 vulvovaginal, 1088
 Caolín, tiempo de coagulación, 1222
 Capacidad, asociativa, pérdida, 854
 intelectual, pérdida global, 1505
 Capilares, telangiectasias, 77
Capillaria hepática, fuentes, 1094
 hallazgos clínicos, 1094
 método diagnóstico, 1094
 sitio de infección, 1094
 tratamiento, 1094
 Caplan, síndrome, 1199
 Capreomicina, dosis diaria, 688
 presentación, 688
 reacciones adversas, 688
 Capsaicina, 1163
 tópica, 1164
 Cápside viral, antígeno, 1050
 Captación hepática, alteración, 486
 Captopril, 435, 808, 933, 1342
 renograma con estímulo, 236
 uso, 277
 Captopril-Digoxin Multicenter Research Group, 279
 Caquectinas, 1232
 Caquexia, 285, 312
 Carbamazepina, 774, 796, 1245
 dosis, 88
 Carbengolina, 106
 Carbicarb, 68
 Carbohidratos, 48, 50, 406, 410, 537, 975
 intolerancia, 158
 metabolismo, trastornos, 403
 Carbón activado, 932
 Carbono, bióxido, concentración arterial, 669
 hidratos, ingestión, 33
 monóxido, 263, 933
 capacidad difusora, 1302
 tetracloruro, 598
 Carbono-13, pruebas de respiración, 528
 Carboplastino, 701
 Carboxihemoglobina, 263
 Carcinoembrionario, antígeno, 160, 480
 Carcinógenos químicos, 1348
 Carcinóide, síndrome, 230, 622
 Carcinoma(s), 1244. *Véase también* Tiroidea(s), neoplasias.
 basocelulares nevóides, síndrome, 1346
 células pequeñas, 701
 escamoso, 1482
 exofítico, 1456
 hepatocelular, 590
 in situ, 480, 1349, 1400, 1456, 1457, 1458, 1459
 invasor, 1456
 mal diferenciado, 1482
 oculto, 700
 ovárico no mucinoso, 1453
 páncreas, 965
 renal, 441, 965
 tiroideo, 441
 Carcinomatosis, generalizada, 619
 secundaria, 496
 Cardíaca(s), arritmias, 51
 cirugía, 648
 ecocardiografía, 239
 enzimas, incremento, 294
 frecuencia, 913
 insuficiencia, 68, 298, 319, 599, 633, 649, 901, 1493. *Véase también* Hipertensión, arterial, poblaciones especiales.
 prótesis valvular, 1010, 1269
 Cardíaco, bloqueo, 904
 gasto, 913, 1228
 índice, 917
 paro, 908
 trasplante. *Véase* Insuficiencia, cardíaca, congestiva.
 contraindicaciones, 285
 criterios de selección, 284
 Cardiogénico, choque, 916. *Véase también* Choque, estado.
 Cardiopatía(s), congénita(s), 1006
 cianótica compleja, 1010
 cianosis, complicaciones sistémicas, 327-328
 embarazo y anticoncepción, 330-331
 etiología, 327
 pacientes adultos, endocarditis infecciosa, 328-329
 valoración preoperatoria, 329-330
 degenerativa, 1006
 hipertensiva, 319-324
 epidemiología, 319
 hipertensión arterial, alteraciones vasculares, 320-321
 patogenia, 319-320
 tratamiento, 323-324
 isquémica, 286-293
 angina, inestable, 290-291
 pecho crónica estable, 286-2X9
 variante de Prinzmetal, 291-293
 isquemia coronaria silenciosa o asintomática, 293
 diagnóstico, 293
 fisiopatología, 293
 pronóstico, 293
 tratamiento, 293
 reumática, 1010
 valvular reumática, 300-312
 estenosis, aórtica, 306-308
 mitral, 300-304
 tricuspidéa, 310-311
 insuficiencia, aórtica, 308-310
 mitral, 304-306
 tricuspidéa, 311-312
 valvulopatía pulmonar, 312
 Cardiopulmonar, falla, 207
 reanimación, 365, 366, 951
 Cardiovascular(es), alteraciones, 405, 415
 enfermedad, 189, 241
 clínica, 223
 factores de riesgo, 222
 lesiones, 921
 neuropatía autonómica, 86
 prótesis, 566
 riesgo, estratificación, 223, 240
 grupo, A, 223
 B, 223
 C, 223
 Cardioversión, 363
 éxito, 359
 Carditis, 1219
 reumática, 342
 criterios diagnósticos, 1220
 Carga viral, determinación, 1034
 elevada, 1020
 resultados, interpretación, 1034
 Cariotipo, estudio, 151
 Carisoprodo, 935
 Carotenemia, 1312
 Carotenoide(s), 617
 déficit, 606
 Carotídea, arteriosclerosis, 812
 endarterectomía, 809
 Carpo, túnel, síndrome, 1181
 Cartagener, síndrome, 637
 Cartilago, 1158
 articular, daño, traumatismo, 1176
 ultraestructura, esquema, 1156
 destrucción, 1197

- Cascanueces, esófago, **517**. Véase también Disfagia, tratamiento.
- Casi ahogamiento, 951
complicaciones después, **953**
húmedo, 952
seco, 952
- Catabolismo, 204
- Cataratas, 1366-1368
atópicas, 1325
definición, 1366
tipos más frecuentes, 1366-1367
desarrollo, 1366-1367
medicamentosa, 1367
metabólicas, 1367
presenil o senil, 1367
sopladores de vidrio, 1367
traumática, 1367
tratamiento, 1368
- Catatonía, 736
- Catatónica(s), conductas, 854
esquizofrenia, 855
- Catatónico, comportamiento, **855**
- Catecolaminas, 181, **205**, 695, **903**
circulantes, 1004
cuantificación, 147
exceso, **80**
- Catepsina-D, concentraciones altas, 1449
- Catéter, embolectomía, 383
subclavio, colocación, **641**
terapéutica, 510
- Cateterismo, cardíaco, 316
ureteral, 456
- Cateterización, cardíaca, **1011**
venosa central, **1089**
- Causa suficiente-componente, modelo, 1529-1530
- Causal, marcador, 1526
- Causalidad, 1526-1530
aspectos conceptuales, 1527
criterios, 1527-1530
modelo(s), alternativos, 1529-1530
causa suficiente-componente, 1529-1530
falsacionismo, 1529
Henle-Koch, 1529
Hill, 1527-1529
modelos, 1529
- Cavidad(es), cardíacas, dilatación leve, 342
peritoneal, aire, presencia, **1434**
pleural, presencia, aire. Véase Neumotorax.
líquido. Véase Pleural(es), derrame,
uterina, deformidad, 1425
irregular, **1068**
- Cavitación, 628
- Cavitaria(o), infarto, **674**
maligna, lesión, **674**
- Cayado aórtico, 331
- CD4, células, 693
cuenta leucocitaria, 683
disminución, **1020**
- Cefalea, 176, 707-709, 778, 816, **936**, **1188**, 1407, 1429
clasificación, 707, **708**
datos epidemiológicos y causas, 707
diagnóstico, 707-708
auxiliares, 708-709
episódica, 709
frontal intensa, 1060
intensa, 1105
intermitente, 754
occipital, 740
persistente, 1072
- psicomiogénica, 713
recurrente generalizada, **1149**
tensional, **708**, 713-717
clasificación, **714**
criterios diagnósticos, **715**
crónica, 716
diagnóstico, 716
definición, 713-714
episódica, 714-715
cuadro clínico, 715
diagnóstico, 715
epidemiología, 714
etiología y fisiopatología, 714-715
factores asociados, **716**
no clasificada, 716
tratamiento, 716-717
tratamiento, 709
- Cefálica, fase, 531
- Cefalorraquídeo, líquido, 741, 759, 791, 1041
- Cefalosporina(s), 1497
tercera generación, 652, 968
uso, 825
- Cefotaxima, 556, 826, 1395
- Ceguera, 1105, 1188, 1359, 1361
nocturna, **539**
- Celiaca, enfermedad, **538**
- Célula(s), alfa, 42
B, linfoma(s), 1031, 1192
beta, defectos genéticos, **37**
destrucción, **38**
C, **135**
CD4 + , 1016
cebadas, tumores, 1466
diferenciadas, predominio, 1288
difusas, **698**
embrionarias, carcinomas, **1478**
endocrinas, hipótesis, 158
endoteliales, proliferación, 979
epiteliales, tumores, **1452**
tiroides malignos, **112**
escamosas, carcinoma, **699**, 1029
falciformes, anemia, **314**, **486**, **487**
nefropatía, **907**
fusiformes, **699**
germinales, tumor(es), **157**. Véanse también Ovario(s), cáncer; Testículo(s), cáncer,
gigante(s), **699**
arterias, clasificación, criterios, **1188**
arteritis, 380, 1045, **1190**
multinucleadas, **1188**
grandes, carcinoma, **699**
linfoma folicular, **1297**
granulosa, tumor, **154**
hendidadas, linfoma folicular, **1297**
hepáticas, 1112
necrosis, 592
inmunidad mediada, depresión, 966
linfocíticas-histiocíticas, **1293**
mesenquimatosas, tumores, **1452**
mesoteliales, **635**
mononucleares, infiltración difusa, 1302
no pequeñas, cáncer, clasificación histológica, **699**
carcinoma pulmonar, 698-701
tratamiento, 700-701
peludas, leucemia, **1250**
pequeñas, cancer pulmonar, 701
carcinoma pulmonar, 701-702
clasificación histológica, **701**
linfoma linfocítico, **1297**
plasmática(s), **635** -
- discrasia(s), 1467. Véase también Endocrinos múltiples, síndromes,
infiltrados, 979
renales, carcinoma, 476, 1470
T, 679, 756, 1031, 1124
alteraciones, 1148
citotoxicidad, 1334
humanas, virus linfotrópico (HTLV), 1013
inductoras, 1191
linfoma cutáneo, 1325, 1341
marcadores típicos, **1286**
proliferación, 1060
supresoras, desarrollo, 1382
Th, 1018
tirotrópicas, activador, **786**
transicionales, carcinoma, **388**
troncomedulares, diferenciación, 1284
- Celular, densidad, 1156
inmunidad, **1070**, 1213, 1336
- Celulitis, **69**, 982-983, 1173
anaerobia, clostridios, no producida, 985
definición, 982
diagnóstico, 983
diferencial, 983
etiología, 982
manifestaciones clínicas, 982-983
necrosante sinérgica, 983
orbitaria, 1393
tratamiento, 983
y mionecrosis, diferencias clínicas, **984**
- Celulosa, 52
derivados, 1361
- Central, diabetes insípida, **107**
hernia, 740
parálisis facial. Véase Parálisis facial,
definición, 728
etiología, 728
- Centrífugo, eritema anular. Véase Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
- Centrilobulillar, enfisema. Véase Enfisema pulmonar.
- Centro Médico Nacional Siglo XXI, Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, 27
- Cerebelares, infartos, 1203
- Cerebelo, **779**
enfermedades, 721-722
- Cerebelosa, degeneración, **869**
hemorragia, 816
- Cerebeloso(s), hemangioblastomas, 162
ipsolateral, síndrome, 806
- Cerebral(es), abscesos, 753
accidente vascular, 1408
aneurismas, **818**
angiografía, 741
atrofia, **869**
biopsia, 822, 1026
conmoción, **789**. Véase también Craneoencefálico, traumatismo,
contusión, **790**
corteza, 760
edema, **667**, 784, 952
enfermedad vascular, 246, 265-266, **769**, 955, **1512**. Véase también Hipertensión, arterial, poblaciones especiales,
episodio vascular, **910**
flujo sanguíneo, 739, 802
gammagrafía, 741
hemisferios, **779**
hemorragia, **246**
infarto(s), **62**, **800**, 1188, 1203

- Cerebral(es), abscesos (*Cont.*)
 lesiones anatomopatológicas, **791**
 leucoencefalopatía multifocal, 1468
 metástasis, 786
 manifestaciones clínicas, 786
 múltiple, metástasis, **729**
 parénquima, 791
 primario, linfoma, 785
 síndrome orgánico, 1503
 DSM-III-R, propuesta anterior, **1504**
 DSM-IV, categorías propuestas, **1504**
 tallo, **753**
 mmor(es), 108, **769**, 1422
- Cerebrovascular(es), accidentes, 319
 enfermedad, 8, 71
- Certeza, 1523
- Cerumen, 1377
 impactado, **1374**
- Cervical(es), adenomegalias, 113, 1400
 estenosis, **1419**
 glándulas, 1431
 linfadenopatía, 1048-1049, 1285
 y uterinos, desgarros, **920**
- Cervicitis, especuloscopia, hallazgos clínicos, **1432**
 gonocócica, **1438**
 no gonocócica, **1438**
- Cervicouterino, cáncer, 1032, 1426, 1455-1460
 datos epidemiológicos, 1455-1456
 diagnóstico, auxiliares, 1458
 diferencial, 1459
 y clasificación, 1458-1459
 etiología, 1456
 evolución y complicaciones, 1459
 histopatología, 1456-1457
 carcinoma *in situ*, 1457
 neoplasia intracervical, 1457
 importancia, 1455
 manifestaciones clínicas, 1457-1458
 síntomas y signos iniciales, 1457-1458
 pronóstico, 1460
 tratamiento, 1459-1460
- Cervicovaginal, citología, 1458
- Cervicovaginitis, 1416
- Cesárea, cirugía, **1011**
- Cestodos, infecciones, **1095**
- Cetoacidosis, 32, **37**
 diabética, 58, **907**, **921**. Véase también Diabetes, mellitus, complicaciones, agudas,
 causas, 61
 y patogenia, 61
 diagnóstico, 62
 tratamiento, 62-63
- Cetonas, **874**
- Cetonuria, 38, **46**, 1412
- Cetósico, aliento, **32**
- Cetosis, 1412
- 17-Cetosteroides, 131, 140
- Cianosis, 1072
 complicaciones sistémicas. Véase Cardiopatía(s), congénita(s).
 hematológicas, alteraciones, 327-328
 pulmonar obstructiva vascular, enfermedad, 328
 uratos, metabolismo, 328
- Cianótica, cardiopatía congénita, síntomas relacionados, **327**
- Cianuro, **933**
 intoxicación, 743
- Ciática, 1151
- Ciclamato, 49
- Ciclina T, **1015**
- Ciclo menstrual, alteraciones, 1418
- Ciclofosfamida, 107, 448, 651, 702, 1200, 1207
 dosis, **766**
 efecto máximo, **766**
 inicia efecto, **766**
 vincristina y prednisona (COP), 1289
- Ciclooxigenasa, 1493
 inhibidores, 428
- Cicloserina, dosis diaria, **688**
 presentación, **688**
 reacciones adversas, **688**
- Ciclosporina, 39, 423-424, 696
 dosis, **766**
 efecto máximo, **766**
 inicia efecto, **766**
- Ciclotimia, **839**, 842
- Ciclotímico, trastorno, 842
- Ciegas, diseños, 1538
- Cifoscoliosis, **314**
- Ciliar, congestión, 1355
 cuerpo, 1355
 discinesia, **638**
- Cilindruria, 1202
- Cilio inmóvil, síndrome, **1391**
- Cintura, circunferencia. Véase Obesidad.
- Circadiano, ritmo, 141
- Circuito ventilatorio, cambio frecuente, **648**
- Circulación, velocidad, **1228**
- Circulantes, complejos inmunitarios, 1258
- Circulatoria(o), apoyo, 947
 choque o colapso, **908**
 insuficiencia, 1062
- Circuncisión, **1011**
- Cirrosis, **495**, 589, 590, **593**, **916**
 alcohólica, **869**
 biliar primaria, **486**, **487**, 601, **620**, 1191
 características morfológicas, **599**
 causas, **599**
 deterioro inexplicable, **621**
 hepática, **491**, 497, 566, 597-601, 1249
 características clínicas, 598-600
 clasificación, 598
 definición, 597
 diagnóstico, 600
 diferencial, 600-601
 patogenia, 597-598
 pronóstico, 601
 tratamiento, 601
 infantil, 600
 posetflica, 1251
- Cirugía, cardíaca, fibrosis secundaria, 338
 gástrica, gastritis relacionada. Véase Gastritis.
- Cisplatino, 608, 701, 702
 monoterapia, 604
 quimioterapia coadyuvante, 481
- Cisticercos, 1092
- Cisticercosis, 1104-1106
 definición, 1104
 diagnóstico, 1105
 auxiliares, 1105
 etiología y patogenia, 1104
 manifestaciones clínicas, 1104-1105
 ocular, 1105
 tratamiento, 1105-1106
- Cistina, cálculos. Véase Litiasis, renal.
- Cistinuria, 452
- Cistitis, **69**, 387
 aguda, **388**, 453, 455
 dosis única, tratamiento, **458**
 vía oral, dosis múltiple, tratamiento, **459**
 crónica, 453
- hemorrágica, 449
 intersticial, **1438**
- Cistocele, 1416
- Cistoscopia, **1011**
- Cistouretritis, 1416
- Cistouretrografía, 394
- Citocinas, 693, **915**
 efectos, **1032**
 Th1, 1316
- Citocromo, CPY450, 1023
 P-450, 597
- Citológicos, estudios, 4
- Citomegalovirus, **38**, **43**, 350, 798, 965, 970, 1014, **1384**
 aislamiento, 1046
 coriorretinitis, 969
 DNA específico, **1047**
 enfermedad, congénita y perinatal, 1044-1045
 definición de caso, **1047**
 hemoderivados negativos, uso, 1047
 infección(es), **922**, 1043-1048, **1438**
 agente, 1043-1044
 criterios diagnósticos, **1048**
 diagnóstico, 1046-1047
 epidemiología, 1044
 huésped, inmunocomprometido, 1045
 normal, 1045
 patogénesis, 1044
 presentación clínica, 1044-1045
 prevención, 1047-1048
 tratamiento, 1047
 polirradiculopatía, 1028
 retinitis, **1021**
- Citometría hemática, 1481
- Citoplasma, **698**
- Citoprotección, ventana, 802
- Citotóxicos, linfocitos T, **38**
- Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10), 855
- Claude Bernard Horner, síndrome, 703
- Claudicación, 377
 grave, **379**
 intermitente, 377, **379**, 812, 1187
 no limitante, 381
 síntomas, 381
 tratamiento, 381
- Clavulanato, **1436**
- Clavulánico, ácido, 983
- Climaterio, **241**, 1415
- Clindamicina, 556, **767**, **1011**
 dosis recomendada, **676**
 y primaquina, 1132
- Clínica(o), ensayo, 1539
 estratificación, 1543
 historia, 18
 investigación, 1543. Véase también Medicina, interna, ética.
 razonamiento. Véase Razonamiento clínico.
- Clinimétricos, índices, 1522-1523
- Clitoris grande, **1424**
- Clofazimina, 690
- Clonas autorreactivas, 1191
- Clonazepam, 853, **879**, **938**
- Clonidina, **492**, **808**
- Clonorchis sinensis, 613, 623
- Clonorchiasis, **620**
- Cloral, hidrato, **935**
- Cloranfenicol, **1245**, 1247
- Clorhídrico, ácido, 528, 531
- Cloro, **909**
- Clorofeniramina, dosis letal, **937**

- Cloroquina(s), 1200
paludismo, resistente, **1114**
sensible, **1114**
- Clorpromacina, 767
- Clorpropamida, 55
acción, duración, **56**
dosis, 56
excreción, 56
metabolitos, **56**
- Clortalidona, dosis, **1495**
- Clostridios, celulitis anaerobia, 984-985
- Clostridium*, 563
difficile, 543, 547, 1029, 1218
perfringens, 984
ramosum, **1431**
tetará, 1002
- Clozapina, 573
- Coagulación, activación, 1277, **1406**
alteraciones, **1371**. Véase también Diabetes, mellitus, complicaciones, crónicas, anticonceptivos y trastornos, 1427
defectos, 1271-1275
clasificación, genética y prevalencia, 1272-1273
definición, 1271
diagnóstico, 1274-1275
fisiopatología, 1271-1272
manifestaciones clínicas, 1273-1274
tratamiento, 1275
factores, **915**, **1272**
plasmáticos, 1271
intravascular diseminada, **426**, 1242, 1244
pruebas, **703**, **923**
sanguínea, sistema, esquema simplificado, 1273
tiempos, prolongación, causas, **1274**
trastornos, **489**
recursos terapéuticos, **1275**
y factores plaquetarios, 410-411
- Coagulasa, estafilococos positivos, 329
- Coagulopatía, 1024
intravascular diseminada, 1060
- Coanas, atresia, **1391**
- Coartación aórtica, 325-326, **333**
complicaciones, 326
diagnóstico, 325-326
manifestaciones clínicas, 325
tratamiento y pronóstico, 326
- Cobre, sobrecarga, **599**
- Cocaína, 219, **858**, 927, 929, 930
intoxicación. Véase Farmacodependencia.
diagnóstico, 878-879
fisiopatología, 877
manifestaciones clínicas, 877-878
tratamiento, 879, **879**
síndrome de abstinencia, **878**
- Coccidioides immitis*, 1084
- Coccidioidomicosis, **674**, 1084-1086
datos epidemiológicos, 1084
definición, 1084
diagnóstico, 1085
extrapulmonar, **1021**
patogenia y manifestaciones clínicas, 1084-1085
enfermedad, extrapulmonar, 1085
pulmonar crónica, 1085
infección inicial, 1084-1085
tratamiento, 1086
- Cockcroft y Gault, fórmula, 1491
- Codeína, dosis letal, **937**
- Cognoscitiva(s), alteraciones, **1149**
generalizada, disminución, 778-779
Cognoscitivos, trastornos, **1504**
- Cohorte, **1527**
- Cointervenciones y contaminación, 1542
- Colágena, enfermedades, 1231-1232
fibras, **1159**, 1311
síntesis, 320
tipo(s), 1156
II, defectuosa, 1156
mutación, 1156
X, 1156, 1156
- Colagenopatías. Véase Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
- Colagenovasculares, enfermedades, **496**
- Colangiocarcinoma, 623
- Colangiografía, 488
intravenosa, **490**
retrógrada endoscópica, 489
transhepática percutánea, 488, 489, **489**
- Colangiopancreatografía, 488
retrógrada endoscópica, **489**
- Colangitis, **489**, 962
esclerosante, **486**, **545**
primaria, **487**
- Colchicina, **538**, 585, 601, 1171
- Colé, periodo, 1003, **1003**
- Colecistitis, 288, 562-565, **965**, 988, 1029
aguda, **920**, **922**, **989**, **1501**
complicaciones y secuelas, 564-565
crónica, 614
litiásica, 581
datos epidemiológicos, 562
definición, 562
diagnóstico, 564
auxiliares, 563-564
diferencial, 564
fisiopatología, 563
historia natural, 562
litiásica, 1240
manifestaciones clínicas, 563
profilaxis, 564
rehabilitación, 565
tratamiento, 565
- Colecistocinina, 104
- Coledocolitiasis, **486**
- Colelitiasis, 188, **545**
- Cólera, casos, 994
epidemia, 993
pancreático, 162, **909**
tratamiento antibiótico, 995
- Colestasis, 271, 488, 489, 583
embarazo, **486**
estudio inicial del paciente, 489
hepática, 423
intrahepática, **538**
posoperatoria, **487**
recurrente benigna, **486**
- Colesteatomas, **721**
- Colesterol, **50**, 393, 410, **498**
alimentos ricos, **49**
alta densidad, 189
cálculos. Véase Litiasis, biliar, patogenia.
concentraciones sanguíneas, disminución, 262
metabolismo inverso, disminución, **262**
plasmático, 189
sérico, análisis, 17
total, 267
concentraciones séricas, 196
incremento, 395
valor(es), **271**
séricos, **35**
- Colestiramina, **538**
- Cólico(s), biliares simples, 567
renal, 429
- Colistina, **767**
- Colitis, crónica no disintérica, 1099
fulminante, 1098
seudomembranosa, 995
ulcerativa, 546-549
causas, 546-547
crónica, complicaciones, frecuencia, **545**
inespecífica, 1100
diagnóstico, 548
auxiliares, 547
diferencial, 548
fisiopatología, 547-548
manifestaciones clínicas, 547
pronóstico, 549
tratamiento, 548-549
y enfermedad de Crohn, diagnóstico diferencial, **545**
ulcerosa crónica inespecífica, 1196
- Colles, fractura, **172**
- Colon, actividad motora interdigestiva, 512
ausencia de gas, **924**
cáncer, 1007
carcinoma, 161, 508
catártico, **513**
enfermedad diverticular, 554-556
causas, 554
complicaciones, 556
datos epidemiológicos, 555
definición, 554
diagnóstico, 555-556
fisiopatología, 555
manifestaciones clínicas, 555
tratamiento, 556
irritable, 515, 549-554
definición, 549
diagnóstico, 551-552
epidemiología, 549-550
fisiopatología, 550
manifestaciones clínicas, 550-551
síndrome, 1145
tratamiento, 552-554
lesiones locales sangrantes, 1100
manometría, 551
tumores, 611
- Colónica, disineria. Véase Colon, irritable, endoscopia, **1032**
inercia, **512**
metaplasia, 606
- Colónicos, pólipos, 16
- Colonoscopia, 508, 510, 558, 611
- Colores, percepción alterada, **877**
- Colorrectal, cáncer, 609-612
causas y patogenia, 610
datos epidemiológicos, 609-610
diagnóstico, auxiliares, 611
factores de riesgo, 610-611
manifestaciones clínicas, 611
pacientes asintomáticos, recomendaciones de vigilancia, 612
tratamiento, 612
carcinoma, 1470
- Colposcopia, 1458
- Columna, inestabilidad, 1077
lumbar, movimiento, limitación, **1194**
vertebral, movimientos, disminución simétrica, 1194
osteoartritis, 1164
- Coluria, 487, 588, 618
- Coma, 754, **957**
hiperosmolar, 743
profundo, **819**
traumático prolongado. Véase Craneoencefálico, traumatismo.

- Combinada, hiperlipidemia familiar. Véase Primaria(s), dislipidemias.
- Comidas, horario y frecuencia. Véase Dieta(s).
- Comorbilidad, estratificación, 1543
- Compensada, eritrocitosis, 327
- Complejo, B, **539**
QRS, alteraciones, 294, 294
amplitud, reducción, 350
aumento de amplitud, 340
cambios, 307
ensanchamiento, 904
voltaje, aumento, 323
- Complemento, **915, 961**
disminución, 390
- Completa(o), biometría hemática, **200**
bloqueo AV, 366
examen otoneurológico, **1375**
feminización testicular, **1419**
- Complicada(o), infarto miocárdico, tratamiento, 297-298
pielonefritis aguda, **458**
- Componente M, inmunoglobulinas, 1305
- Compresión, ultrasonografía venosa, algoritmo diagnóstico, 371
vertebral, fracturas, 1139, 1151
- Compulsividad, **716**
- Computada, tomografía axial, 102, 114, **154**, 177, 230, 334, 480
- Común, arteria carótida, 805
- Concentración, falta, **878**
- Concéntrico, remodelado ventricular, 320
- Conciencia, alteración(es), 1407, **1505**
nivel, **957**
estado, alteraciones, **253, 1409**
obnubilación, 1504
pérdida, 819
- Condensación, síndrome, 1021
- Condiloma lato, 980
- Condilomas, **561**
- Condones, **1438**
- Condrales, fracturas, 1177
- Condrocitos, **1158**
fenotipo, modulación, **1158**
reacción, **1157**
declinación, **1157**
- Conducción, alteraciones del ritmo, 352-369
auricular, fibrilación, 358-359
flúter (aleteo), 357-358
taquicardia, 355-357
bloqueo auriculoventricular, 366-369
complejos auriculares prematuros, 354-355
etiología, 352-353
fisiopatología, 353-354
generalidades, 352
prematuros, complejos, unión, 359-360
unión, complejos y ritmos de escape, 360-361
ventricular, asistolia, 366
fibrilación, 364-365
taquicardia, 363
- Conducta, **188**
alimentaria, trastornos. Véase Anorexia, y bulimia.
- Conductividad, alteraciones, 352
- Conducto, acinar, epitelio secretor, adenocarcinomas, 473
arterioso, persistencia, **229**, 326, **330**, **1010**
auditivo interno, obstrucción, 1377
tirogloso, quiste, **112**
- Conductuales, cambios, 1026
- Confianza, intervalo, 7550
- Confusión, **819, 936**
miocárdica, **916**
síndrome, 742
- Congelado, plasma fresco, **1275**
- Congénita(o), bloqueo cardiaco completo, **330**
catarata, 1366-1367
hiperplasia suprarrenal, **230**, 232
hipoplasia amegacariocítica, **1268**
infección, **1048**
miastenia. Véase Miastenia, gravis.
porfiria eritropoyética, **1281**
toxoplasmosis. Véase Toxoplasmosis.
- Congestiva, insuficiencia cardiaca, 247, **495**, 507
- Conjuntiva, inflamación, estado, 1357
tarsal superior, inflamación crónica y recurrente, 1360
- Conjuntivitis, 407, 997, 1357-1361
alérgicas, 1360
dermatconjuntivitis, 1360
heno, fiebre, 1360
primaveral, 1360
bacterianas, 1357-1358
causas, 1357
complicaciones, 1358
manifestaciones clínicas, 1357
tratamiento, 1357-1358
Chlamydia, 1359
inclusión, 1359
tracoma, 1359
definición, 1357
gonocócica, 1359
mucocutáneos, síndromes, 1361
queratoconjuntivitis seca, 1360-1361
virales, 1358
definición y patogenia, 1358
tratamiento, 1358
- Conjuntivo, enfermedades del tejido, **634**
- Conn, clasificación, **954**
enfermedad, 230
- Consecutivos, latidos multifocales, 297
- Constitucional, enfermedad, **1021**
- Contacto, dermatitis, **1125**
- Contaminación, 1541-1542
- Contenido, duodenal, reflujo, 573
gástrico, aspiración, **648**
reflujo. Véase Reflujo, esofagogástrico, enfermedad.
- Continua, fiebre, 962
- Contracción muscular, cefalea, 713
- Contráctil, fenotipo, 260
- Contractilidad, 913
- Contraste, medios, **1327**
simple, esofagograma, 520
- Control, grupo, **1541**
- Contusión(es), **791**
cerebral. Véase Craneoencefálico, traumatismo.
- Conversión, trastorno, **884**, 886-887
manifestaciones clínicas, 887
- Conversivos, síndromes, **912**
- Convulsiones, 767-776, 930, **943**, 1203
causas, grupos de edad, **769**
clasificación, 769
complicaciones, 776
datos epidemiológicos, 767
definición, 767
diagnóstico, 772-773
auxiliares, 773
diferencial, 773-774
etiología, 768-769
fisiopatología, 768
manifestaciones clínicas, 769-772
- ausencias atípicas, 772
crisis, atónicas, 772
ausencia, 771-772
mioclónicas, 772
parciales complejas, 771
tónicas, 771
tonicoclónicas, 771
epiléptico, estado, 772
espasmos infantiles o ipsaritmias, 772
recidiva, estado, 772
mioclónicas estáticas, epilepsia, **770**
neonatales benignas, **770**
familiares, **770**
prevención, **1410**
pronóstico, 776
terapéutica, 774-776
tratamiento, farmacológico, 774-775
neuroquirúrgico, 775-776
- Convulsivas, crisis, **65**, 779, **953**, 1104, 1192
- Coombs, directa, positiva, prueba, 1293
prueba, 1242
prueba, 1241, **1241**, 1269, 1289
- Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS II), 277
- Coppen, estudio, **846**
- Coprofilia, 894
- Coproporfirina, **1281**
- Coproporfirinógeno, 1282
- Cor pulmonale, crónico, 640. Véase también Hipertensiva(s), pulmonar crónica. cardiopatía.
causas, **314**
tratamiento, 318
- Corazón, abierto, comisurotomía, 304
derecho, raíz aórtica, desviación, 330
dilatación moderada, 339
enfermedades, **1489**
mala posición, **330**
modificado quirúrgicamente, **330**
sacudidas, **849**
- Corea, 731, **1219**
- Coriocarcinoma(s), 161, **1478**
- Conomeningitis linfocítica, **829**
- Coriorretinitis, 1116
- Coriza, **989**
- Corneal(es), abrasiones, **78**
trasplante, 1359
trastornos, 1362
- Coroides, 1355
- Corona veneris, 980
- Coronaria(o), agudo, síndrome, **253**
arteriografía, 291
cirugía, 289
enfermedad, **250**, 1427
arterial, 246-247
espasmo, 292
- Coronavirus, **1384**
- Corporal(es), ácido láctico, 66
circunferencias, 185
trastorno dismórfico, **884**, 887-888
- Correlacionado, concepto, 1524
- Corrigan, pulso, 309
- Corta estancia, cirugía, 22
puerperio, 22
- Corti, órgano, 1373, 1377
- Corticoides, 423
exógenos, 142
- Corticosteroides, 99, **486**, 585, 665, 695, 1206
1448
inyección intraarticular, 1164
oftálmicos, 1358
terapéutica prolongada, 692

- tratamiento crónico, 1142
uso, 585
crónico, **1391**
- Corticosterona, exceso. Véase Hipertensión, arterial, sistémica, secundaria.
- Corticotrópica, hormona, administración exógena, 139
- Corticotropina, factor liberador, 852
secreción, 142
hormona liberadora, **98**
- Cortisol, aumento, 50
diurno, medición, 110
exceso, 141
urinario, medición, 110
- Corto(s) circuito(s), 493
enfermedad, **810**
portosistémico transyugular intrahepático, 494
- Corynebacterium diphtheriae*, infección, 1397
- Costocondral, síndrome, 288
- Cotidiana, práctica clínica, 1542
- Courvoisier, signo, 487
- Courvoisier-Terrier, signo, 618
- Coxiella burnetii*, 547
- Coxsackie, B, virus, 347, 1148
virus, **38**, 829
- CPK-MB, aumento, 348
- Crack, 877
- Craneal, bóveda, 752
cerrado, traumatismo, 738
radiación, 1287
radioterapia, 1287
traumatismo, **716**, **957**, 1506
- Cráneo, fracturas expuestas, **790**
lesiones. Véase Craneoencefálico, traumatismo.
penetrantes, **790**
placas simples, 105
radiografía(s), 741
simples, 792
tomografía, 754, 811
axial computada, 807
- Craneoencefálico, traumatismo, **211**, **667**, 788-793, 955, **1276**
clasificación, 789-791
arma de fuego, proyectil, heridas, 791
coma traumático prolongado, 790
conmoción cerebral, 790
contusión cerebral, 790
fracturas, 791
hematoma epidural, 790-791
hemorragia parenquimatosa, 790
lesión neurológica primaria, 789
complicaciones, 793
datos epidemiológicos, 788-789
diagnóstico, 792
auxiliares, 792
fisiopatología, 791-792
tratamiento, 792-793
edema cerebral y de la hipertensión intracraneal, 793
medidas generales, 793
- Craneofaringioma, **149**, **778**
- Craneotomía abierta, 782
- Crash físico, **878**
- Creatinfosfocinasa, 1083
mioglobina ((CPK-MB)), 295
- Creatinina, 1082, **1306**
aumento, 390, **1185**
depuración, **81**, **239**, 565, 1230
elevación, **570**
sérica, **81**, 416
- Crecimiento, factores, 1158
hormona, **97**, **99**, 504, **1032**
aumento, **80**
deficiencia, 98
factor inhibidor, 100
hipersecreción, 100
liberadora de hormona, **98**
productor, **786**
secreción ectópica. Véase Secreción, hormonal ectópica, síndrome,
retraso, 167
tumoral alfa, factor, 1305
- Creola, cuerpos, 694
- CREST, síndrome, 1212, 1313
- Cretinismo, 132
- Creutzfeldt-Jacob, enfermedad, **729**, 833, 1506.
Véanse también Demencia; Priores, enfermedades.
manifestaciones clínicas, 822
- Crigler-Najjar, síndrome, 488
I y II, **486**
- Criofibrinogenemia, **622**
- Criógenos endógenos, 962
- Crioglobulinemia, 1192
mixta, 396, **443**
esencial, 508, **1184**
- Crioprecipitados, **1275**
- Crioproteinemia, **1181**
- Crioterapia combinada con radioterapia, 701
- Cryptococcus neoformans*, 982
- Criptococo, antígeno, 1080
- Criptococosis, **729**, 831, 1079-1081
cerebral, 1027
comparación, **1081**
definición, 1079
diagnóstico, 1080
extrapulmonar, **1021**
manifestaciones clínicas, 1079-1080
patogenia, 1079
pulmonar, 1024
tratamiento, 1080-1081
- Criptosporidiosis intestinal, **1021**
- Crisis, 767. Véase también Convulsiones,
atónicas, 772
ausencia, 771-772
blástica, tratamiento, 1291
convulsivas. Véase Encefalopatía(s), metabólica.
aparición súbita, 1405
prevención, 1411
epilépticas, clasificación, **770**
generalizadas primarias, **770**
parciales, **770**
hipertensiva, **426**
mioclónicas, 772
parciales, complejas, 771
generalización secundaria, 771
simples, 769-771
tónicas, 771
tonicoclónicas, 771
- Cristales, depósito, 1166
identificación, 1161
- Cristalino, 1361, 1366
extracción, 1368
sector, opacidad, 1366
- Cristaluria, 387, 1363
- Criterios pronósticos individuales, comparación, **572**
- Crohn, enfermedad, **149**, 212, **496**, 529, **538**, 543-546, 559, 965, **1196**, **1317**
causas, 543-544
complicaciones, 545
frecuencia, **545**
diagnóstico, auxiliares, 544-545
manifestaciones clínicas, 544
prevalencia, 544
pronóstico, 546
tratamiento, 545-546
- Cromatina, **698**
- Cromo, suplementos, **53**
- Cromóforos, adenomas, 785
- Cromolín sódico, 695
- Cromosoma, Ph, 1291
X, síndrome linfoproliferativo asociado, 1302
- Cromosómica, inestabilidad, 1301, 1302
ruptura, 1301
- Crónica(o), acidosis respiratoria, causas, **911**
artritis bacteriana. Véase Artritis, infecciosa.
bilateral, lesión periférica, 721
candidiasis mucocutánea, 163
cefalea tensional. Véase Cefalea, tensional.
diagnóstico, 716
cicatrización asimétrica cortical, 462
encefalitis, 833-834
enfermedad, hepática, 495
inflamatoria, 1173
pulmonar, 1085
obstructiva, **648**, **877**, **911**. Véase también EPOC.
fibrilación auricular, 303
gastritis, incidencia, 526
inflamación articular, 1197
insuficiencia, renal, 104, 401-425, **907**, **1070**, 1233. Véase también Hipertensión, arterial, poblaciones especiales,
diagnóstico, 407-408
diálisis peritoneal, 419-421
fisiopatología, 402
historia natural, 401-402
incidencia, 401
intervención quirúrgica y uremia, 421-422
manifestaciones clínicas, 402-407
trasplante, 422-425
tratamiento, 408-412
- respiratoria, 669-671
causas, 669, **670**
complicaciones, 671
datos epidemiológicos, 669-670
definición, 669
diagnóstico, 670-671
fisiopatología, 670
manifestaciones clínicas, 670
pronóstico, 671
tratamiento, 671
- leucemia, granulocítica, **1250**, 1265
linfocítica, **1250**, **1299**
- neumopatía obstructiva. Véase Hipertensión, arterial, poblaciones especiales,
obstrucción intestinal, 210
- otitis media, **1389**. Véase también Otitis, media.
complicaciones, 1389
definición y etiología, 1388
diagnóstico, 1389
auxiliares, 1389
histopatología, 1389
tratamiento, 1389
- paludismo, 1251
- prostatitis, **458**
bacteriana. Véase Prostatitis.
tiroiditis, **119**. Véase también Tiroiditis.
linfocítica, **112**
trastorno cutáneo, 1324
unilateral, lesión periférica, 720-721

- Cronométrica, estratificación, 1543
 Crup, 1395
 Cruposa, tos, 1395
Cryptococcus neoformans, 350, 969, 1024, 1027, 1079
Cryptosporidium, 1025
 parvum, 970, 1030
 Cuadriplejía, flaccida, 740
 temprana, **753**
 Cuarto grado, quemaduras, 949
 Cuello, carcinoma invasor, 1455
 cisne, dedos, 1199
 coloración rojiza, 1311
 uterino, carcinoma, 1456
 clasificación, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, **1459**
 invasor, grupos de riesgo, **1456**
 Cuenta plaquetaria, disminución, **1409**
 Cuerda(s) vocal(es), inflamación, 1394
 múltiples úlceras superficiales, 1396
 parálisis, **117**
 Cuerpo(s), cetónicos, incremento, **92**
 lúteo, rotura, **920**
 piojo, 1122
 tina, características clínicas, **1125**
 diagnóstico diferencial, **1125**
 etiología, **1125**
 tratamiento, **1125**
 vertebral(es), colapso espontáneo, 1140
 subluxación anterógrada, 1140
 Culpabilidad, 860, **861**
 Cumarina, **57**
 Cuña, resección, 700
 Curación, 25
 Curare, **1327**
 Curschman, espirales, 694
Cumularia, 970
 Cushing, enfermedad, 109, 110, 237, **729**, 1266
 síndrome, **43**, 44, 141, 146, **192**, 703, 838, **909**, 1312, 1422
 fármacos alternativos, 111
 triada, 792
 úlceras, 501
 Cutánea(s), alteraciones, 167, 407
 enfermedades, 1341
 micobacteriosis, **1078**
 úlceras, **69**
 Cutáneo, eritema, **1285**
 proceso inflamatorio, 1333
 rubor, 272
 CVP, multiforme, 361
 uniforme, 361
Cysticercus cellulosae, fuentes, **1095**
 hallazgos clínicos, **1095**
 método diagnóstico, **1095**
 sitio de infección, **1095**
 tratamiento, **1095**
 Chagas, enfermedad, 342, **514**
 miocarditis, 343
 Chancro, **979**
 Chancroide, **1438**
 Chapel Hill, Consenso, vasculitis, clasificación, **1184**
 Charcot, articulación, 1161
 artropatía, **1158**
 Charcot-Leyden, cristales, 675, 694
 Chediak-Higashi, síndrome, 1302
 Cheyne-Stokes, patrón periódico, 816
 respiración, 740
 Chicleros, úlcera, 1109
 Child, C, estadio, 908
 clase C, 492, **492**
 índice, 601
 China, tinta, **1081**
Chlamydia, 260
 conjuntivitis. Véase Conjuntivitis,
 inclusión, 1359
 tracoma, 1359
 especies, 543
 pneumoniae, 656
 psittacii, 654

 Choque, cardiogénico, tratamiento, 299
 estado, 67, 912-919, **940**
 clasificación, 914-918
 cardiogénico, 917-918
 hipovolémico, 914-915
 séptico, 915-917
 datos epidemiológicos, 913
 definición, 912-913
 fisiopatología, 913-914
 manifestaciones clínicas, 914
 tratamiento, 918-919
 onda, litotripsia extracorpórea, 469
 séptico, 1498
 síndrome, clasificación, etiológica, **915**
 fisiopatológica, **916**
 mediadores, **915**
 tóxico, toxina 1 del síndrome, **961**
 Christmas, enfermedad, 1272
 factor, **1272**
 Churg-Strauss, síndrome, 440, 442, 508, **1184**, 1261
 clasificación, criterios, **1190**
 vasculitis. Véase Vasculíticos, síndromes,
 definición y datos epidemiológicos, 1189-1190
 diagnóstico, auxiliares, 1190
 manifestaciones clínicas, 1190
 tratamiento, 1190
 Dactilitis, 1218
 Danazol, 1207
 Daño, endotelial, autoperpetuación, ciclo, 402
 tisular, reacción condrocítica, 1156
 Dapsona, **1245**
 dosis bisemanal, 1132
 Datos, análisis, **1549**
 Debilidad, 1091
 crónica, **1032**
 intensa, 1026
 Decibels, 1373, 1377
 Deciduosos, **496**
 Decorina, 1156
 concentración, aumento, **1159**
 Decúbito, úlceras, 751-752
 cuadro clínico, 751-752
 desarrollo, factores de riesgo implicados, **751**
 fisiopatología, 751
 tratamiento, 752
 farmacológico, 752
 Dedo gordo, signo, 1395
 Defecación, hábitos, 509
 Defecografía, 514
 Deficiente, aseo personal, 1122
 capacidad funcional, **285**
 función adrenocortical, 139
 ingestión calórica, **203**
 Degenerativa, enfermedad articular, 191
 Deglutir, dificultad. Véase Disfagia.
 Dehidroepiandrosterona, sulfato, **154**
 Dehidrotestosterona, 473
 Delavirdina, biodisponibilidad oral, 1038
 dosis recomendada, **1038**
 excreción, **1038**
 fármacos, interacción, **1038**
 nombre comercial, **1038**
 presentación, **1038**
 toxicidad, **1038**
 vida media sérica, **1038**
 Delfinavir, absorción, **1039**
 almacenamiento, **1039**
 dosis recomendada, **1039**
 efectos secundarios, **1039**
 fármacos, interacción, **1039**
 metabolismo, **1039**
 nombre comercial, **1039**
 presentación, **1039**
 vida media en suero, **1039**
 Delgado, adulto, **48**
 Delirante(s), ideas, 854, **855**, 856
 trastorno, **857**
 Delirio, 728
 Delirium, 1504-1505
 clasificación, **1505**
 criterios diagnósticos, DSM-IV, 1505
 manifestaciones clínicas, 1504-1505
 y demencia, 1503-1508
 antecedentes, 1503-1504
 trastornos amnésicos, 1505
 Delta, hepatitis. Véase Hepatitis, crónica,
 diagnóstico, 596
 tratamiento, 596
 Demencia, 728-734, **1504**. Véase también De-
 lirium, y demencia,
 causas, **729**
 hidrocefalia a presión normal, 733
 hipercalcemia, 733
 hipoglucemia crónica, 733
 hipotiroidismo, 732-733
 SIDA, 731
 traumatismo encefálico, 732
 vascular, 732
 y clasificación, 729-733
 clasificación y etiología, 1506
 definición, 1505-1506
 diagnóstico, 1506-1507
 estudio, plan, 734
 generalidades, 728-729
 orgánica, **716**
 sustancias inductoras, **1506**
 tratamiento, 734, 1507-1508
 vascular, **729**
 diagnóstico, criterios, **1507**
 Demencial, síndrome, **1512**
 Demerol, 577
 Dengue, 1058-1064
 clásico, 1058
 datos clínicos más frecuentes, 1061
 datos epidemiológicos, 1059
 definición, 1058
 diagnóstico, 1063
 diferencial, 1063-1064
 distribución mundial, 7059
 etiología, 1058-1059
 fiebre, 1059
 hemorrágico, datos clínicos más comunes, 1062
 definición, OMS, criterios, **1061**
 fiebre, América, 1060
 gravedad, 1062
 manifestaciones clínicas, 1060-1063

- paciente, método diagnóstico y terapéutico, 1063
- patogenia, 1059-1060
- profilaxis, 1064
- pronóstico, 1064
- síndrome de choque, 1059
- tratamiento, 1064
- Dentales, abscesos, 673
- extracciones, **1011**
- radiografías, **1011**
- Dentición, aparición, **1011**
- Deontológica, teoría, 9
- Dependencia, 928
- física, 928
- psíquica, 928
- Deportista, anemia, 1234
- Depresión, **199, 513, 716, 728, 837-847, 868, 1149, 1509-1511, 1512**
- clasificación, 838-843
- episodio, depresivo mayor, 838-840
- hipomaniaco, 841
- maniaco, 840-841
- mixto, 841
- trastorno(s), bipolar, 842
- ciclotímico, 842
- depresivo(s), 841-842
- estado de ánimo, enfermedad médica, debido, 843
- datos epidemiológicos, 837-838
- diagnóstico, 844, 1509
- factores predisponentes, 1509
- fenotipo, 844
- fisiopatología, 843-844
- mayor, **1509**
- tratamiento, 844-847, 1509-1511
- antidepresivos, receptor múltiple, 845
- tríclicos, 846
- litio, 846-847
- monoaminooxidasa, inhibidores, 846
- sueño, trastornos, 1510-1511
- Depresivo(s), episodios, **839**
- equivalente, 860
- trastornos, **838, 841-842**
- Derivación ventriculoauricular, válvulas, infección, **435**
- Dermatophagoides*, 1119
- Dermatitis, **1341**
- atópica, 1324-1326
- datos epidemiológicos, 1324
- definición, 1324
- diagnóstico, 1325
- manifestaciones clínicas, 1324-1325
- patogenia, 1325
- tratamiento, 1325-1326
- contacto, **1126, 1333-1335**
- datos epidemiológicos, 1333
- definición, 1333
- diagnóstico, 1334-1335
- etiopatogenia, 1334
- manifestaciones clínicas, 1334
- pronóstico, 1335
- tratamiento, 1335
- exfoliativa, 1341
- exudativas, **426**
- herpetiforme, **538**
- medicamentos, 1336-1338
- definición, 1336
- diagnóstico, 1338
- manifestaciones clínicas, 1337-1338
- patogenia, 1336-1337
- pronóstico, 1338
- tratamiento, 1338
- ocre, 1311
- Dermatoconjuntivitis alérgicas, 1360
- Dermatofitos, infecciones, **1125**
- Dermatológicos, síndromes. Véase Paraneoplasias, síndromes, eritemas y anomalías vasculares, 1466-1467
- Dermatomiositis, **513, 517, 1313**
- idiopática primaria, **1209**
- Dermatomiositis-polimiositis, complejo, 1208
- Dermatopatía diabética, 1311
- Dermatopolimiositis, **1181, 1208-1211**
- clasificación, 1209, **1209**
- diagnóstico, 1210
- diferencial, 1210
- enfermedades que pueden confundirse, **1211**
- etiología y patogenia, 1208-1209
- manifestaciones clínicas, 1209-1210
- tratamiento, 1210-1211
- Dermatosis, 1119
- actínica, 1349
- Dermografismo, 1119
- Derrame pleural, 407
- maligno, **699**
- Desarrollo, catarata, 1366-1367
- Descarboxilación, 159
- Descendido, piso pélvico, **514**
- Descenso perineal, síndrome, 512
- Descerebración, rigidez, **819**
- Descompensada, eritrocitosis, 327
- Descongestivos nasales tópicos, abuso, **1391**
- Desenlace, variables, 1544
- Deseo sexual, trastornos, 892
- Desesperanza, 860, **861**
- Desfenfluramina, 572
- Desgarros. Véase Artritis, traumática.
- Desgaste, síndrome, 1032
- algoritmo, **1032**
- Deshidratación, **32, 61, 248, 552, 1253**
- grave, **63, 916**
- Desmielinización, 795
- Desmielinizante, neuropatía periférica, 940
- polineuropatía. Véase Guillain-Barré, síndrome.
- Desmogleína-1, 1332
- Desmogleína-3, 1332
- Desmopresina (DDVP), 902, **1275**
- Desnutrición, 209, 396, **495, 519, 633, 648, 751, 1174, 1231, 1421, 1514**
- caloricoproteínica, curso, 204
- causas, 1512
- progresiva, 1463
- Desorganizada, esquizofrenia, 855
- Desorientación, **1505**
- Desoxicorticosterona, 176
- exceso. Véase Hipertensión, arterial, sistémica, secundaria.
- 17-Desoxiesteroles, aumento, 232
- Desoxirribonucleico, ácido. Véase DNA.
- Desviación, estenosis pulmonar, **330**
- Deterioro cognoscitivo, escalas para detectar, **1507**
- Dextrán-70, 500
- Diabetes, 459, **513, 552, 796**
- Asociación Americana, 36
- Control and Complication Trial, 45, 65
- experimental, **38**
- insípida, 143, **426, 793**
- central, 902
- nefrógena, 448
- nefrogénica, 902
- insulinopriva, **38**
- larga duración, **89**
- lipoatrófica, **43**
- mellitus, **33, 199, 218, 248, 538, 692, 720, 908, 916, 1158, 1170. Véanse también** Aterosclerosis, factores de riesgo; Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas; Hipertensión, arterial, poblaciones especiales; Secundaria(s), dislipidemias.
- alteraciones, microvasculares, **73**
- clasificación, 36-44, **37**
- otros tipos 43-44
- tipo 1, 38-40
- tipo 2, 40-43
- coagulación, alteraciones que promueven, **72**
- complicaciones, agudas, 61-63
- crónicas, **70, 70-76**
- complicada, **285**
- descompensada, 1500
- descontrolada, **1418**
- detección temprana, 31
- dieta, objetivos, **48**
- ejercicio, efectos benéficos, **50**
- físico, riesgos, **51**
- escrutinio, pruebas, **35**
- evolución, 46
- fertilidad, control, 1428
- gestacional, factores de riesgo, **93**
- infecciones, 68-69
- comunes, **69**
- pacientes, **68**
- insulinodependiente, patogenia, **38**
- manifestaciones clínicas iniciales, **32**
- materna, trastornos fetales, causas, **92**
- necesidades energéticas diarias, **48**
- pacientes, antihipertensivos, **72**
- primaria, características, **37**
- realización de ejercicio físico, precauciones, **52**
- recomendaciones nutricionales, **50**
- secundaria, 578
- terapéutica, objetivos específicos, **45**
- tipo 1, **37, 58, 140, 270, 402. Véase también** Insulinodependiente, diabetes mellitus.
- inicio, **61**
- tipo 2, **37, 270. Véase también** No, insulinodependiente, diabetes mellitus.
- factores que predisponen, **41**
- hiperglucemia, patogenia, **41**
- terapéutica farmacológica, **57**
- tratamiento, selección, **47**
- tratamiento, 45-60, **813**
- administración oral, medicamentos anti-diabéticos, 52-56
- concomitante, 59-60
- dieta, 47-49
- ejercicio físico, 50-51
- insulina, 56-58
- objetivos terapéuticos, 45-47
- y trastornos afines, 31-36
- datos epidemiológicos, 31-32
- definición, 31
- diagnóstico, 32-34
- riesgo estadístico aumentado, clases, 34-36
- prevalencia, 31
- mundial, 31
- prolongada, **84**
- tasa anual de mortalidad, 32
- tropical, 44

- Diabetes (*Cont.*)
 y embarazo, 91-93
 importancia y datos epidemiológicos, 91-92
- Diabética, amiotrofia, **84**
 balanitis, **32**
 cardiopatía, 70
 catarata, 76
 dermatopatía, 70
 nefropatía, **76**, 79-83, 392, 412
 anatomía patológica, 80
 características, **81**
 diagnóstico, 82
 diferencial, **82**
 evolución, **81**
 factores patógenos, **80**
 fisiopatología, 80-81
 manifestaciones clínicas, 81-82
 medidas terapéuticas, **83**
 patogenia, 80
 profilaxis, 412
 pronóstico, 83
 proteínas, restricción, 412
 signos histopatológicos, **82**
 tratamiento, 82-83
 neuropatía, **76**, 83-88, **517**, 517
 clasificación, **84**
 clínica, **85**
 datos epidemiológicos, 84
 definición, 83
 diagnóstico, 85-87
 clínico, **86**
 factores predisponentes, **84**
 formas, clínicas, **84**
 más frecuentes, **86**
 manifestaciones clínicas y clasificación, 84-85
 métodos diagnósticos, **87**
 tratamiento, 87-88
 patológico, 87-88, **88**
 sintomático, 87
 retinopatía, **76**, 76-79
 clasificación, 77, **78**
 manifestaciones clínicas, 77, 77
 patogenia, 77
 tratamiento, 78-79
- Diabético(s), ancianos, 430
 escleredema, **70**
 neuropatía entérica, **514**
 pie(s), 89-91
 cuidado, **90**
 fisiopatología y manifestaciones clínicas, 89-90, **90**
 lesiones, clasificación, **90**
 patogenia, 89
 terapéutica, 90-91
 trastornos de la visión, causas, **78**
- Diaforesis, **65**
 nocturna, 477
 profusa, 1252
- Diafragmática, hernia, **634**
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), **838**
- Diagnóstica, prueba, 1531
- Dialísis, desequilibrio, 417-418
 peritoneal, **905**. Véase también Crónica(o), insuficiencia, renal, complicaciones, 420-421
 peritonitis, 420-421
 procedimientos, **708**
 solución, 417
 tratamiento. Véase Crónica(o), insuficiencia, renal.
- hemodiálisis, 415-417
 acceso vascular, 416
 complicaciones, 417-419
 hemodializador, 416-417
 heparinización, 417
 solución, 417
 prequirúrgico, 421
- Diana, células, 1239
- Diarrea, **54**, **201**, **539**, **545**, **907**, 988, 1090, **1493**
 acuosa, 162
 síndrome, 1468
 aguda autolimitada, 1091
 casos, brotes epidémicos, 994
 crónica, **199**, 903, 1029
 fiebre entérica, 993
 intermitente, 1110, **1513**
 invasora, 993
 parasitaria, 1091
 persistente, casos, 994
 sangre en heces, casos, 994
 toxinas, 993
- Diarreicas, evacuaciones, **1433**
- Diarreico, síndrome, 1029-1030
- Diástole ventricular, latidos ectópicos, 297
- Diastólica, disfunción, 247
 presión arterial, **218**, 219, **248**, **808**, **1185**
- Diatermia, 1139
- Diátesis, atópica, **1327**
 hemorrágica, **327**, **539**, 1060
- Diazepam, **938**, **1511**
- Diazóxido, 253
- Dibenzodiazepinas, 858-859
- Diclofenaco, dosis, **1492**
 diaria, **1492**
 vida media, **1492**
- Didanosina (ddl), biodisponibilidad oral, **1037**
 dosis recomendada, **1037**
 efectos colaterales, **1037**
 excreción, **1037**
 nombre comercial, **1037**
 vida media, intracelular, **1037**
 sérica, **1037**
- Dielaufoy, lesión, 508
- Dientes, trastornos, 1512
- Dieta(s), 42, 46, **47**, 188, 297. Véanse también
 Diabetes, mellitus, tratamiento;
 Obesidad,
 cafetería, **192**
 calorías, muy bajas, 194
 carbohidratos, bajas, 194
 comidas, horario y frecuencia, 49
 componentes, 48-49
 carbohidratos, 48
 grasas, 48-49
 proteínas, 48
 edulcorantes, 49
 grasa saturada, alta, **192**
 hipocalórica, 193
 hiposódica, 297
 inadecuada, **1237**
 modificaciones, 552-554
 necesidades energéticas, 47
 novedosas, 194
 reducción proteínica, 409
 carbohidratos, 410
 colesterol, 410
 fosfatos, 410
 hereditarios, factores, 409-410
 paciente, restricción, 278
- Dietarias, fibras, 43. Véase también Azúcares, absorción, fármacos que modifican.
- Difenhidramina, bromuro, dosis letal. 937
- Difenidol, **938**
- Difenilhidantoína, **34**, **57**, 592, 755, 774, 796, **858**, **1245**
- Diff-Quik, tinción, 1129
- 2,3-Difosfoglicerato, niveles altos, 1230
- Difteria, **796**
- Diftérica, laringitis. Véase Laringitis.
- Difusa(s), fibrosis, **1293**
 glomerulosclerosis, 80
 hemorragia, 1276
 lesión(es), axonal, **791**
 cerradas, **789**
- Difuso(s), edema cerebral, **791**
 infiltrados pulmonares, 651
- Digestión, 195
- Digestiva(s), enfermedades, **634**
 hemorragia, **953**
 proximal, hemorragia, 519
- Digital(es), **1256**
 efecto inotrópico, 279
 intoxicación, 362
 úlceras, 1202
- Digitálicos, 318
 intoxicación, 356
- Digoxina, 279-280
 nivel, **362**
 uso, 1490
 valores séricos, 280
- Dihidropiridinas, 289
 acción corta, 291
- 1,25-Dihidroxivitamina D, hidroxilación, 404
- Dilatación pupilar, 929
- Dilatada, miocardiopatía, **810**
- Dinámica, resonancia magnética, 644
- Diplopía, 758, 1105, 1188, 1407
- Disartria, 740, 803
- Disartria-mano torpe, presentación, 812
- Disbetalipoproteinemia. Véase Primaria(s.), dislipidemias.
- Discinesia, **810**
 ciliar, 637
- Disco, cirugías, 1140
 hernias, 1139
 intervertebral, hernia, 1151-1154
 diagnóstico, 1152-1153
 fisiopatología y manifestaciones clínicas, 1151-1152
 tratamiento, 1153-1154
 lumbar, hernia, 1139
 óptico, neovascularización, **79**
- Discografías, 1140
- Diseminada, coagulación intravascular, ?70, 1267, **1269**, 1275-1277
 definición, 1275
 diagnóstico, 1276
 entidades clínicas relacionadas, 1276
 etiología, 1276
 fisiopatología, 1276, 1277
 tratamiento, 1277
 enfermedad neoplásica, 1304
- Disenteria amibiana, 1098
- Disfagia, **85**, 515-518, 519, 520, 1028, 1395, 1399, 1512, **1512**
 características, **516**
 definición, 515-516
 diagnóstico, 516
 faríngea, 516
 paciente, estudio inicial, 517
 progresiva, **516**, 519, 603
 tratamiento, 516-518
 acalasia, 516-517

- cascanueces, esófago, 518
 esfínter esofágico inferior, hipertensión, 518
 espasmo esofágico difuso, 517
 y afasia, 723-725
 antecedentes históricos, 723-724
 definición y etiología, 723
 evaluación y clasificación, 724-725
 pronóstico, 725
 tratamiento, 725
 Disfibrilador, 341
 Disfibrinogenemia, **622**
 Disfonía, 519, 1395
 Disfunción plaquetaria, diátesis hemorrágica, 1230
 Disfuncional, hemorragia uterina, **1417**
 Disgenesia gonadal, síndromes, **150**
 Disgeusia, 282, **1393**
 Disglobulinemia, **622**
 Dislipidemias, 266-272, 1427-1428
 clasificación genotípica, **269**
 fisiopatología y clasificación, 267-268
 metabolismo, 267
 primarias, 268-270
 disbetalipoproteínemia, 269
 familiar, combinada, hiperlipidemia, 269
 hipercolesterolemia, 268-269
 hipertrigliceridemia, 269
 hipoalfalipoproteínemia, 269-270
 secundarias, 270-271
 diabetes mellitus, 270
 fármacos, 271
 nefrótico, síndrome, 270
 renal, trasplante, 270-271
 uremia, hemodiálisis y diálisis peritoneal, 270
 tratamiento, 271-272
 ácidos biliares, resinas fijadoras, 272
 farmacoterapia, 271-272
 fibratos, 272
 HMG-CoA reductasa, inhibidores, 272
 nicotínico, ácido, 272
 Dismenorrea, **1068**, 1145
 incapacitante, 1425
 Disnea, **126**, **570**, 631, 656, **657**, **676**, **849**
 esfuerzo, 307
 paroxismos, 692
 severa, 322
 Disomnias, **881**. Véase también Sueño, trastornos.
 manifestaciones clínicas, 881
 Disopiramida, **1499**
 Dispareunia, 892, 1416
 Dispepsia, **1000**
 no ulcerosa, 524, **534**
 Displasia, cervical grave, **1021**
 epifisaria múltiple, **1158**
 espondilofisaria, **1158**
 fibromuscular, **810**
 grave, 606
 leve, 606
 Disproteínia, linfadenopatía, **1302**, 1303
 Disse, espacio, 583
 Distal, polineuropatía simétrica, **84**
 Distimia, 839, 1509
 Distímico, trastorno, **838**, 842
 Distributivo, choque, 914, **916**
 Distrofia, muscular, 957
 simpática refleja, **1181**
 Disuria, 389, 962, 1065, 1067
 Diuresis osmótica, 916
 Diuréticos, **34**, **72**, 195, 277-279, 318, 500
 dosis, **905**
 inicio de acción, **905**
 osmóticos, 817
 uso, 230, 306, **909**
 y antihipertensores, 1494-1495
 definición e importancia, 1494
 efectos adversos, 1495
 indicaciones, 1494-1495
 usos particulares, 1495
 Diverticular, enfermedad, 507
 hemorragia, 507
 Diverticulitis, **922**, **1501**. Véase también Colon, enfermedad diverticular.
 aguda, 556
 Divertículo(s), 508, **957**
 intestinales múltiples, **538**
 DNA. Véase Desoxirribonucleico, ácido.
 amplificación, 1092
 hibridación, 1303
 lesión, 1347
 polimerasa, 589, 594, 1014
 ramificado, 1034
 reparación, defectos, 1301
 síntesis, 423
 sondas, 1113
 Doble, contraste, enema, 556
 fotón, absorciometría, 172
 visión, **78**
 Dobutamina, 284, 299
 Dock, teoría, 683
 Dohle, cuerpos, 1257, 1259
 Dolor, **545**, 618
 abdominal, intenso, **940**
 vago, 1473
 constrictivo, 286
 control, 1465
 difuso, antecedente, **1145**
 diseminado, presencia, 1145
 incontrolable, 1465
 muscular, 929
 precordial, 342
 retrosternal bajo, 519
 trastorno(s), **884**, 886
 criterios diagnósticos, **886**
 sexuales, 892
 Dolorosa, tiroiditis, 119
 Doloroso(s), estímulo, **934**
 Nódulos, 1316
 Donador vivo, trasplante, 422
 Donador-receptor, relación, 422
 Dopamina, 284, **845**
 agonista, 145
 uso, 430
 y dobutamina, 1491
 Dopaminérgicos, agentes, **878**
 bloqueadores de receptores, 104
 Doppler, color, imágenes de flujo, 302
 ultrasonido, 807
 ecocardiografía, 302
 ecografía, 351
 estudio, 326, 811
 flujo, color, imágenes, 376
 mapeo, 380
 onda continua, 308
 técnicas, 315
 ultrasonido, 236, 380, 462
 ultrasonografía, 309
 venografía, 397
 Dorsal, dolor, **172**
 Dosis, analgésica óptima, 1465
 Dosis-respuesta, relación, 1528
 Douglas, saco, 607
 Down, síndrome, **43**, 132, 327, 1119
 Doxiciclina, **1114**
 Doxilamina, dosis letal, **937**
 Doxorubicina, 702
 Drogas, abuso, 745
 inyectables, usuarios, 1018
 uso, 601
 y alcohol, síndrome de abstinencia, **769**
 Dubin-Johnson, síndrome, **486**, 488
 Duelo, depresión, **1509**
 Duodenal, líquido, 1091
 mucosa, 1107
 úlcera, 533. Véase también Péptica, úlcera, aspectos fisiológicos, incidencia, 532
 manifestaciones clínicas, **534**
 Dúplex, examinador, 380
 ultrasonografía, 376
 Ebstein, anomalía, **330**
 ECA, bloqueadores, 318
 inhibidores, 241, 243, **252**
 Eccema, 1312, 1333
 ECG. Véase Electrocardiograma.
 esfuerzo, 288
 ECHO, virus, **829**, 830, 1174
 tipo 8, 347
 Eclampsia, 1242, 1244, **1256**, **1276**, 1407. Véase también Preeclampsia-eclampsia.
 Ecocardiografía, 315
 transesofágica, **1011**
 Ecocardiograma, 291, **1009**
 transesofágico, 811
 Ectasia vascular colónica, 507
 Ectópicas, hormonas, neoplasias que producen, **159**
 Ectópicos, latidos, 297
 Ectropión, 1416
 Edema, 500, **539**
 avanzado, **751**
 cerebral, manejo, **942**
 tratamiento, 793
 evanescente, 1326
 papilar, 754
 pulmonar, 407, **912**, 1112
 tratamiento, 397-398
 Edrofonio, 765
 Edulcorantes, **50**. Véase también Dieta(s).
 Efavirenz, biodisponibilidad oral, **1038**
 dosis recomendada, **1038**
 excreción, **1038**
 fármacos, interacción, **1038**
 nombre comercial, **1038**
 presentación, **1038**
 toxicidad, **1038**
 vida media sérica, **1038**
 Efectivo, volumen, plasmático, 497
 sistólico anterógrado, 309
 Efecto, absoluto, medidas, 1540
 promedio, **1548**
 relativo, medidas, 1540-1541
 Ehlers-Danlos, síndrome, tipo IV, 332
 Eikenella, **1009**
 corrodens, 673
 Einhorn, régimen, 1480
 Eisenmenger, complejo, 328
 defecto del tabique ventricular, 330
 síndrome, 328
 Eje hipotálamo-hipófisis, insuficiencia, 97-99

- Ejercicio, 42, 46, **47**, 188. Véase también Obesidad.
 cefalea relacionada, 719
 diabéticos, lineamientos de seguridad, **52**
 disnea, 305
 fatiga posterior, **1150**
 físico, **53**, 64
 hematuria inducida, **388**
 hipoglucemia, **52**
 normal, capacidad, 322
 tolerancia, 275
- Elastica(s), lente biconvexa, 1366
 medias, 376
- Elasticidad yuxtaarticular, aumento, 168
- Elastina, **651**
- Electrocardiográficas, alteraciones, 294
- Electrocardiograma, 295, 315. Véase también ECG.
 12 derivaciones, **239**
- Electroencefalograma, 709, 741, 746, 773
- Electroforesis sérica, 1305
- Electrolítico, trastorno, **1514**
- Electrólitos, 537
 alteraciones. Véase Fármacos, nefrotoxicidad.
 determinación, 538
 séricos, 393, 746, **923**
- Electromiografía, 514, 551, 1143, 1210
 alteración, **715**
- Electromiograma, 880
- Electrooculografía, 880
- Elevada, fosfatasa alcalina leucocitaria, **1255**
- Elevado(s), anticuerpos tiroideos, **117**
 umbral glucémico. Véase Glucorregulación, trastornos.
- Eliptosis hereditaria, 1242
- ELISA, 528
 prueba, 825, 1019, 1032, 1041, 1063, 1117
 primera generación, 595
 segunda generación, 595
 sérica, 661
- Embarazo, 34, **48**, **55**, **58**, **513**, 566, **1174**, 1222-1223, **1237**, **1317**, 1419. Véase también Hipertensión, arterial, poblaciones especiales,
 anemia, 1231
 ectópico, **920**
 enfermedad hipertensiva aguda, 1405
 flujo, **1438**
 gestosis, 1405
 hipertensión, arterial, inducida, 1408
 sistémica crónica, 1408
 proteinúrica, 1405
 interrupción, **1410**
 lupus, 1204
 no deseado, 1436
 toxemia, **253**
 toxoplasmosis. Véase Toxoplasmosis.
 y anticoncepción. Véase Cardiopatía(s), congénita(s).
 y lactancia, 686-688
- Embolia, arterial, 383. Véase también Intestino, enfermedad vascular, factores de riesgo.
 gaseosa, 418, **810**
 grasosa, **810**
 no séptica, **674**
 pulmonar, **912**, **916**, 1025
 aguda, **426**
 renal, **921**
 séptica, **674**
- Embólica(o), enfermedad vascular, causas asociadas, **810**
 infarto cerebral, **800**, **804**. Véase también Vascular, cerebral, enfermedad,
 causas, 810
 definición, 810
 diagnóstico, 811
 auxiliares, 810-811
 fase aguda, tratamiento, 811
 manifestaciones clínicas, 810
- Embolización, **492**, 510
- Émbolos, 344
- Embrionario(s), cánceres renales, 477
 carcinoma, **1452**
- Emesis, 932
- Emocional, colitis. Véase Colon, irritable.
 labilidad, 868
- Empalamiento, **790**
- Empiema, 640-643
 bacteriología, **642**
 causas y patogenia, 641
 complicaciones, 642, **643**
 crónico, **643**
 definición, 640-641
 diagnóstico, auxiliares, 642
 diferencial, 642
 fases tempranas, **642**
 manifestaciones clínicas, 641
neccesitans, 642, **643**
 pronóstico, 642-643
 tratamiento, 642
- Enalapril, **933**
- Encefálico, postraumatismo, **729**
 sustrato, 744
- Encefalinas, 181
- Encefalitis, 154, **667**, **721**
 aguda. Véase Meningoencefalitis, viral,
 equina, 830
 esponjiforme, 821
 herpética, 1055
 letárgica, 830
 límbica, 830, 1468
 rábica, 1004
 rubélica progresiva, 830
 virales, 830
- Encefalomielitis miálgica. Véase Fatiga, crónica, síndrome.
- Encefalomiocarditis, **38**
- Encefalopatía(s), 507, **584**
 hipertensiva, **253**, **729**
 metabólica, 742-747
 definición e historia natural, 742-743
 diagnóstico, 746
 epidemiología, 743
 fisiopatología, 743-745
 manifestaciones clínicas, 746
 tratamiento, pronóstico y secuelas, 747
- mioclónica temprana, **770**
 portosistémica, **729**
- Encrucijada pancreatobiliar, cirugía, **1011**
- Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, 217, **217**, 237
- Endarteritis obliterante, 979
- Endobronquial(es), metástasis, 1471
 tumor, 1470
- Endocarditis, **810**
 activa, **1008**
 bacteriana, 1249
 desarrollo, 1007
 infecciosa, 434, **435**, **965**, 1006-1011, 1498.
 Véase también Cardiopatía(s), congénita(s).
 clasificación, 1006
 datos epidemiológicos, 1006
 definición, 1006
 diagnóstico, 1008
 criterios, **1008**
 entidades cardíacas relacionadas, **1010**
 etiología, 1007
 manifestaciones clínicas, 1007-1008
 patogenia, 1007
 procedimientos diagnósticos y terapéuticos, y profilaxis contra, **1011**
 profilaxis, 1010-1011
 tratamiento, 1008-1010
 procedimientos dentales y profilaxis contra, **1011**
 profilaxis, antibióticos recomendados. **1011**
- Endocervicitis, 1430
- Endocrina(o), choque, **915**
 disfunción, **1032**
 facticia, hipertensión arterial. Véase Hipertensión, arterial sistémica, secundaria, hiperfunción, 109
 sistema. Véase Eje hipotálamo-hipófisis, insuficiencia.
- Endocrinopatía(s), **43**, 167, **538**, 1233, 3422
 mujeres, alternativas anticonceptivas, 1428
- Endocrinos múltiples, síndromes, 163-167
 clasificación, 163, **164**
 definición, 163
 otros, 166-167
 tipo I, 163-165
 definición, 163
 diagnóstico, 164
 genética, 164
 manifestaciones clínicas, 164
 tratamiento, 164-165
 tipo II, 165-166
 definición, 165
 diagnóstico, 165-166
 genética, 165
 manifestaciones clínicas, 165
 tratamiento, 166
 tipo III, 166
 tratamiento, **165**
- Endodócnica-, instrumentación, **1011**
- Endógeno, desequilibrio hormonal, **157**
- Endolinfática, hidropesía, 720
- Endometrial, hiperplasia, 174
- Endometrio, adenocarcinoma, riesgo, **1417**
 cáncer, 174
- Endometriosis, **496**, 509
- Endometritis, 1430
 hallazgos clínicos, **1433**
- Endonucleasa, 1015
- Endorfinas, 181, **915**
- Endoscopia, 520, 524. Véase también Tubo digestivo, alto, hemorragia,
 esofagogastroduodenal, **1011**
- Endoscópica(o), colangiografía retrógrada, 615
 colangiopancreatografía retrógrada, 573, 581
 tratamiento, 492
- Endotelial(es), arquitectura, alteración, 260
 célula(s), 73, 1350
 daño, 344, **1407**
 disfunción, 259-260
 factores, **915**
 inflamación, **262**
 permeabilidad, **262**
- Endotelina(s). Véase Hipertensión, arterial, sistémica, fisiopatología.
 A, receptores, 427
- Endotelina-1, 226
- Endotelina-2, 226
- Endotelina-3, 226

- Endotelio, destrucción, 375
 Endotoxemia, **1276**
 Endotoxina, 996
 Endotraqueal, intubación, 629, **957**
 Endovascular, tratamiento, 820
 Endozoitos, 1115
 Enema, colon, 558, 560
 Energéticas, necesidades. *Véase* Dieta(s).
 Energía, pérdida, **840**
 Enfermedad(es), cardiovascular(es), métodos anticonceptivos, 1426-1427
 muerte, **263**
 crónica(s), anemia, 1233. *Véase también* Anemia(s).
 curso clínico, *¡537*
 inflamatoria intestinal, artritis. *Véase* Espondiloartritis, seronegativas.
 médica, delirium, **1505**
 estado de ánimo debido, trastorno, 843
 trastorno(s), mentales, **1504**
 sexual debido, 892
 metabólicas, macrófagos, infiltración, **1268**
 neurológicas, métodos anticonceptivos, 1429
 orgánica, trastorno psicótico debido, **857**
 pulmonar, crónica, **1254**
 evidencia, *1130*
 renales, anemia, 1229-1230
 sistémicas, manifestaciones cutáneas, 1311-1315
 Enfermo, inmovilidad o hipomotilidad, **751**
 Enfisema pulmonar, 640, 659-662
 complicaciones y secuelas, 662
 datos epidemiológicos, 659
 definición, 659
 diagnóstico, 661
 auxiliares, 661
 diferencial, 661
 fisiopatología, 659-660
 historia natural, 659
 manifestaciones clínicas, 660-661
 profilaxis, 662
 pronóstico, 662
 rehabilitación, 662
 tipos, 660
 centrilobulillar, 660
 panlobulillar, 660
 paracicatrizal, 660
 periacinar o paraseptal, 660
 tratamiento, 661-662
 Ensayo clínico controlado, diseño experimental, *1539*
 Enseñanza. *Véase* Medicina, interna, ética.
 Entamoeba, hartmanni, 1097
 histolytica, 1096
 Enteral(es), alimentación, 208
 fórmulas, 209
 Enteritis, fulminante, 1107
 regional, **538**
 Enterobacter, 329
 Enterobius vermicularis, fuentes, **1094**
 hallazgos clínicos, **1094**
 método diagnóstico, **1094**
 sitio de infección, **1094**
 tratamiento, **1094**
 Enterocito, adenilciclase, 990
 Enterococcus faecium, administración oral, 744
 Enterocolitis neutropénica, **922**
 Enterotoxinas, **961**
 Enterovirus, **829**
 Entesopatía, 1193
 Entropión, 1359
 Env, gen, 1014
 Envejecimiento, 107
 anemia fisiológica, 1231
 cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, **1490**
 cartilago auricular, **1159**
 Enzima(s), deshidrogenasa láctica sérica, elevación importante, 1024
 hepáticas elevadas, 1409
 inmunoanálisis ligado, 1093
 musculares séricas, medición, 1210
 pancreáticas, activación, 573
 prueba de inmunoabsorbencia ligada, 1057
 Eosinofilia, **82, 1190, 1260-1263, 1290, 1343**
 definición, 1260
 diagnóstico, algoritmo, *1262*
 auxiliares, 1262
 diferencial, 1261
 etiología, 1261
 fisiopatología, 1260-1261
 grave, 1261
 hereditaria, 1262
 idiopática, 1262
 manifestaciones clínicas, 1261-1262
 tratamiento, 1263
 Eosinofílica, fascitis, 1262
 gastritis. *Véase* Gastritis,
 neumonía, 1262
 peritonitis, 1262
 Eosinófilos, **635**
 extravasculares, biopsia, **1190**
 producción, 1255
 Eosinopenia, 1258, 7260
 Eotaxina, 1261
 Ependimoma(s), 154, **778, 779, 784, 787**
 Epidémico, sarcoma, 1351
 Epidermis, engrosamiento, 1334
 Epidermoides, carcinomas, 1399
 Epidermolisis tóxica, 1315
 Epidermophyton floccosum, 1124
 Epididimitis, 461-462
 Epidídimo, 1068
 Epidural, hematoma, **790**. *Véase también* Craneoencefálico, traumatismo.
 Epigástrico, dolor, **54, 1407**
 Epilepsia, 768, **858, 883, 1105, 1429**. *Véase también* Convulsiones,
 formas, **770**
 mioclónica juvenil, **770**
 parcial continua, **770**
 y síndromes epilépticos, clasificación, **770**
 Epiléptico, estado, **770, 772**
 Epinefrina. *Véase* Adrenalina.
 Epinefrínicos, 1363
 Epiplón, **920**
 adherencias, **1069**
 Episódica, cefalea tensional. *Véase* Cefalea, tensional.
 cuadro clínico, 715
 diagnóstico, 715
 epidemiología, 714
 etiología y fisiopatología, 714-715
 Episodio depresivo mayor, diagnóstico, criterios, DSM-IV, **840**
 Epistaxis, **1238, 1299, 1371-1372**
 causas, **1371**
 taponamiento, anterior, 1372
 posterior, 1372
 Epiteliales, tumores, 1450
 Epitelio, atrofia, 1416
 Epitelioides, sarcomas, 1476
 EPOC. *Véanse* Crónica(o), enfermedad, pulmonar, obstructiva; Obstructiva crónica, enfermedad pulmonar.
 enfermos, 665
 moderada a grave, 665
 Epstein-Barr, antígenos nucleares, 1049
 virus, 441, 726, 798, **965, 970, 1148, 1197, 1292, 1296**. *Véase también* Mononucleosis infecciosa,
 material nucleico, 1028
 Equilibrio acidobásico, alteraciones. *Véase* Fármacos, nefrotoxicidad.
 trastornos, 905-912
 metabólica, acidosis, 906-908
 alcalosis, 908-910
 respiratoria, acidosis, 910-911
 alcalosis, 911-912
 Equimosis, **1061, 1245, 1313**
 Equinas, encefalitis, 832
 Eréctil, disfunción, 892
 Erisipela, 981-982
 definición, 981-982
 manifestaciones clínicas, 982
 tratamiento, 982
 Eritema, cutáneo fugaz, 1116
 discoide, **1205**
 malar, **1205**
 marginado, **1219**
 morbiliforme, 1336
 multiforme, 1085, 1315, 1329-1331
 definición, 1329
 etiología, 1329
 fisiopatología, 1329
 manifestaciones clínicas, 1329-1330
 mayor, 1329
 menor, 1329
 tratamiento, 1330-1331
 nudoso, 1085, 1316-1318
 datos epidemiológicos, 1316
 definición, 1316
 diagnóstico, 1317
 enfermedades o trastornos relacionados, **1317**
 etiología, 1316-1317
 manifestaciones clínicas, 1317
 patogenia, 1316
 tratamiento, 1318
 palmar, 1312
 tóxico, 1120
 Eritematoso(s), adenopatía superficial, 1292
 manchas, 1337
 Eritrasma, **1125, 1126**
 Eritrocitaria, masa, 1231, **1252**
 Eritrocitario(s), cilindros, 389
 daño, 1277
 Eritrocítica, fragmentación, 1266
 Eritrocito(s), **485, 635**
 anormalidades estructurales internas, 7242
 circulantes, número absoluto, incremento, 1252
 cuantificación, 1233
 lavados, 1243
 masa, reducción, 1227
 producción, 1231
 aumento, 1253
 vida media, 1228
 volumen, **1255**
 Eritrocitosis, **327, 622, 1253, 1253**
 Eritrodermia, 1341-1344
 causas, **1341**
 complicaciones, 1343
 datos histopatológicos, 1343
 definición, 1341
 diagnóstico, auxiliares, 1343
 etiología, 1341-1342

- Eritrodermia (*Cont.*)
manifestaciones clínicas, 1342-1343
medicamentos que pueden producir, **1342**
tratamiento, 1343-1344
- Eritrodérmico, penfigoide, **1341**
- Eritromelalgia, 1264
- Eritromicina, **1386**, **1503**
dosis, **1386**
recomendada, **676**
vía, **1386**
- Eritropoyesis. ineficaz, **488**
inhibidores, 1230
- Eritropoyética, protoporfiria, **1281**
- Eritropoyetina, **159**
aumentada, 1253
disminuida, 1253
niveles, incremento, 1253
recombinante, 1229
secreción ectópica. Véase Secreción, hormonal ectópica, síndrome.
- Eritrosedimentación, **200**
globular, velocidad, **1188**
velocidad, **1160**
- Eritrospermia, 1068
- Error, aleatorio, 1523
y sesgo, 1522, 1523
- Eructos, 533, **534**
- Erupción(es), acneiformes, fármacos relacionados, **1320**
aguda, 1337
- Erysipelothrix rhusiopathiae*, 982
- Escabiásicas, costras, 1119, 1120
- Escabiásico, surco, 1119
- Escabiasis, 1118-1121, 1325
complicaciones, 1120
datos epidemiológicos, 1118
definición, 1118
diagnóstico, 1120
etiología y patogenia, 1118-1119
hiperqueratósica, tratamiento, 1121
histopatología, 1120
manifestaciones clínicas, 1119-1120
noruega, 1119
SIDA" pacientes, 1120
tratamiento, 1120-1121
- Escabidas tópicos, 1121
- Escalera, signo, **924**
- Escalofrío(s), 466, **849**, 1060, **1150**
- Escape de la unión, complejos y ritmos. Véase Conducción, alteraciones del ritmo.
criterios electrocardiográficos, 360
- Escatología telefónica, 894
- Escherichia coli*, 119, 329, 499, 547, 563, 631, 641, 642, 751, 1431
entcrohemorrágica, 994
enterotoxígena, 993
infección, 455
- Esclerodactilia, 1212, **1214**, 1216
- Esclerodermia, 513, **516**, **517**, 577, 1191, 1313
proximal, **1214**
- Esclerosis, 420
cerebral, 756
lateral amiotrófica, 760-763
diagnóstico diferencial, 762
fisiopatología, 760-761
manifestaciones clínicas, 761-762
tratamiento, 762-763
- múltiple, 513, **517**, **667**, **721**, **729**, 755-759, 1149
causas y patogenia, 756
definición, 755-756
- diagnóstico, 758-759
epidemiología, 756
manifestaciones clínicas, 757-758
patología, 756-757
tratamiento, 759
- sistémica, 1211-1214
anatomía patológica, 1213
crisis renal, 1214
diagnóstico, 1214
etiología y patogenia, 1212-1213
manifestaciones clínicas, 1213-1214
progresiva, 347, **1181**
pronóstico, 1214
tratamiento, 1214
- Escleroterapia, 492, **492**, 494
- Escoliosis, **716**
- Escotoma(s), **78**
transitorio, **1149**
- Escrofulodermia, **1078**
- Escrotal, masa, 1068
- Esencial, hipertensión arterial, 319, 393
temblor, **252**
trombocitopenia, 1265
- Esferocitosis, **486**
hereditaria(s), 1234, 1242
- Esférulas, 1084
- Esfingolípidos. depósito, 442
- Esfínter(es), anal interno, miopatía hereditaria, **514**
esofágico inferior, hipertensión. Véase Disfagia, tratamiento,
hipotonía, **517**
hipertonía, 517
incontinencia, 1143
inferior, hipertonia, **517**
tono, 558
disminución, 579
- Esfuerzo, tolerancia máxima, prueba, 383
- Esguince, 1177
- Esmolol, clorhidrato, 253
- Esofágica(s), dilatación, **1011**
enfermedades, 1028-1029
estenosis, 522
luz, 516
manometría, 520
perforación(es), **634**, **641**
transección, **492**, 494
varices, 574
- Esofágico, adenocarcinoma, 579
carcinoma, 577
endurecimiento, 1212
espasmo, **516**
- Esofagitis, **199**, 519. Véase también Reflujo, esofagagástrico, enfermedad,
estenosis, **516**
péptica, 521
- Esófago, cáncer, 602-604
causas, 602
datos epidemiológicos, 602
diagnóstico, auxiliares, 603
historia natural, 603
manifestaciones clínicas, 603
tratamiento, 604
carcinoma, 161
espasmo difuso, 517
trastornos, hallazgos de la manometría, 517
tumores, 137
ulceraciones, 1019
- Esofagogastroduodenal, serie, 703
- Esofagograma, 491, 520, 520, 603
- Esofagoscopia, 577
- Espacio, percepción alterada, **877**
pericárdico, líquido, acumulación, 349
pleural, infección, vías de llegada, 641
líquido purulento, 640
- Espalda, parte baja, dolor. Véase Lumbalgia.
- Espasmo esofágico difuso. Véase Disfagia. tratamiento.
- Espasmolíticos, **553**
- Espástica, colitis. Véase Colon, irritable.
- Especificidad, 1528-1529
- Específico, antígeno prostático, 389
- Espermático, cordón, **1480**
- Espinal, estenosis, 1139
- Espinocelular, carcinoma, 1348-1350
datos epidemiológicos, 1348
definición, 1348
diagnóstico, 1349
diferencial, 1349
manifestaciones clínicas, 1349
profilaxis, 1349
riesgo, factores, 1348
tratamiento, 1349-1350
- Espiración, presión, alveolar positiva al final, 694
autopositiva al final, 694
positiva al final (PEEP), 917
- Espirometría, **668**
- Esplenectomía, 1240
curación, **1252**
- Esplénica(o), aneurisma, 7257
infiltración, **1249**
secuestro, 7267, 1268
causas, **1268**
- Esplenomegalia, 488, **584**, 988, **1000**, 1050, 1240, **1252**, **1290**, 1290
congestiva, 1229
e hipersplenismo, 1248-1252
diagnóstico, 1249-1250
masiva, 1250
causas, **1250**
- Esplenosis, **496**
- Espondilitis, 1218
anquilosante, **441**, 1141. Véase también Espondiloartropatías, seronegativas.
diagnóstico, auxiliares, 1194-1195
Nueva York, criterios, **1194**
pronóstico, 1195
tratamiento, 1195
enteropática, 1193
indiferenciada, 1193
tuberculosa, 1076
- Espondiloartropatías, 1138
seronegativas, 1193-1196
artropatía psoriásica, 1195-1196
diagnóstico, auxiliares, 1196
evolución y pronóstico, 1196
tratamiento, 1196
enfermedad inflamatoria intestinal, arnn:, 1196
espondilitis anquilosante, 1194-1195
diagnóstico, auxiliares, 1194-1195
pronóstico, 1195
tratamiento, 1195
histopatología, 1194
patogenia, 1193-1194
- Espondilolistesis, 1140, 1153
- Espondilosis, **1158**
- Espongioblastomas, 787
- Espónja, hipótesis, 158
médula, riñón, 388
- Espontánea, evolución, 23
- Esporotricosis, 674

- Esprue tropical, **538**
 Espundia, 1109
 Espujo, baciloscopia, **1074**
 examen, **651**
 purulento, 638, **657**
 valoración microscópica, 1074
 volumen, **657**
 Esqueléticas, alteraciones, **47**
 Esqueleto axial, afección, 1193
 Esquistosomiasis, 313, 441, **491, 599, 620, 1093, 1261**
 Esquizofrenia, **199, 854-859**
 clasificación, 855-856
 catatónica, 855
 CIE-10, **855**
 desorganizada, 855
 DSM-IV, **856**
 indiferenciada, 856
 paranoide, 856
 residual, 856
 criterios diagnósticos, **855**
 datos epidemiológicos, 854
 definición, 854
 diagnóstico, 857
 diferencial, 857, **857**
 fisiopatología, 856-857
 manifestaciones clínicas, 854-855
 pronóstico, 857
 tratamiento, 858-859
 dibenzodiazepinas, 858-859
 fenotiazina, 858
 neurolepticos, 858
 psicoterapia, 859
 Esquizofreniforme, trastorno, **857**
 Esquizotípico, trastorno, **857**
 Estadística(o), criterio, 1524
 significancia, 1538
 Estado, ánimo, disminución grave, 837
 trastornos, **838**
 basal, evaluación, 1545
 coma, pacientes, **954**
 conciencia, alteración, 1505
 mental, cambios, 1083
 nutricio, valoración global subjetiva, **201**
 Estapedectomía, 1379
 Estasis, 344
 dermatitis, 375
 Estavudina (d4T), biodisponibilidad oral, **1037**
 dosis recomendada, **1037**
 efectos colaterales, **1037**
 excreción, **1037**
 nombre comercial, **1037**
 vida media, intracelular, **1037**
 sérica, **1037**
 Esteatorrea, **539**
 Estenosis, 519, **538**
 aórtica, **330**
 péptica, **1512**
 Estenóticas, lesiones, 261
 Estéril, líquido articular inflamatorio, 1161
 Esterilidad, 1066
 Esteroides, 601, **1256**
 anabólicos, 585
 tratamiento prolongado, 1079
 uso, 1131
 Esteroidogénesis, 476
 Estertores, **570, 649**
 crepitantes, 1021
 roncantes, 654
 difusos, 638
 Estilo de vida, cambios, 43
 medidas generales y modificaciones, 288, 289
 Estiramiento muscular, pérdida de reflejos, 794
 Estómago, secreción ácida, 531
 trastorno inflamatorio. Véase Péptica, úlcera.
 Estomatitis, 517
 Estomatosis hereditaria, 1242
 Estornudos, 1379
 Estradiol, prueba puberal, **154**
 Estrangulamiento y ansiedad, sensación, 286
 Estreñimiento, **126, 940, 989, 511-515, 1514**
 causas, **513**
 digestivas, **514**
 farmacológicas, **513**
 definición, 511
 diagnóstico, 514
 diferencial, 514-515
 epidemiología, 511
 fisiopatología, 511-513
 manifestaciones clínicas, 513
 tratamiento, 515
 Estreptococo(s), 652
 alfa, 329
 grupo A, 981
 hemolítico, alfa, 656
 beta, 1384
 infecciones, **435**
 Estreptomina, 685
 dosis diaria, **687**
 presentación, **687**
 reacciones adversas, **687**
 Estrés, 1144, **1514**
 agudo, **55**
 circunferencial, incremento, 320
 conducta, 852
 dosis, 975
 emocional, 901
 incontinencia urinaria, 188
 postraumático, trastorno. Véase Ansiedad.
 reducción, **50**
 úlceras, 505
 terapéutica, 505
 Estriados, músculos, 1107
 Estricnina, intoxicación, 1004
 Estrógenos, **34, 487, 579, 620, 1418, 1427, 1448.**
 Véase también Osteoporosis, tratamiento(s).
 anovulación crónica, 1420
 cíclico, administración, 1423
 conjugados, 174, 415
 deficiencia, 173
 disminuidos, **1424**
 ingestión, 370
 niveles, 406
 Estrógenos- 16-alfa hidroxilados, 1201
 Estroma, gonadal, tumores, **1452**
 tumores, 1450. Véase también Ovario(s), cáncer.
 Estrongiloidosis, 1093
 Estruvita, cálculos. Véase Litiasis, renal.
 Estudio(s), diseño, 1528, 1536
 fiebre, 964
 pronósticos, datos, evaluación, 1545
 diseño, características, 1544-1545
 sujetos, selección, 1539-1540
 Estupor, **819**
 y coma, 738-742
 definición, 738
 diagnóstico, 740-741
 epidemiología, 738-739
 etiología, 739
 fisiopatología, 739
 manifestaciones clínicas, 739-740
 tratamiento, pronóstico y secuelas, 741-742
 Etacrínico, ácido, **34**
 Etambutol, 1023
 dosis diaria, **687**
 presentación, **687**
 reacciones adversas, **687**
 Etanol, 592, 925, 1002
 efecto tóxico, 1229
 Éteres, **874**
 Ética(s), manual, 9
 teorías. Véase Medicina, interna, ética.
 Etilendiaminotetraacético, ácido, 1236, 1266
 Etilenglicol, 927
 Etilica, supresión, **872**
 Etinilestradiol, 1425
 Etionamato, **935**
 Etionamida, dosis diaria, **688**
 presentación, **688**
 reacciones adversas, **688**
 Etopósido, 702
Eucalyptus camaldulensis, 1079
 Euforia, 868
 European Carotid Surgery Trial (ECST), 809
 Eustaquio, trompa, 1375, 1386
 disfunción, 1388
 Evacuación, alteraciones, 551
 Evans, síndrome, 7267, 1269
 Evasión fóbica secundaria, 847
 Evidencia(s), medicina, 26-28
 lineamientos, 26-28
 evaluación crítica, 27
 literatura, buscar artículos clínicos relevantes, 26-27
 práctica, aplicar los hallazgos, 27-28
 pregunta, formular, 26
 síntesis, 1547-1551
 metaanálisis, críticas, 1549-1551
 perspectiva, revisión sistémica, 1551
 procedimiento, 1547-1549
 resultados, 1549
 Exactitud, **1523**
 Exantema, **1050, 1061**
 maculopapular, **1189**
 Exantémico, tifus, 1122
 Excesiva, carga articular, 1162
 Excitación sexual, trastornos, 892
 Exclusión, criterios, **1549**
 Excretoria, urografía, 390, 1067
 Exfoliación, catarata, 1367
 Exfoliativa, dermatitis, 1261
 Exhibicionismo, 893
 Exocrina, deficiencia pancreática, 1279
 Expansión torácica, limitación, **1194**
 Expansivo, adenocarcinoma intestinal, 605
 Expectación, **649, 957**
 examen directo, 1085
 inducida, guía, **1130**
 purulenta, tos, 1021
 Experimental, tratamiento, 1550
 Expresiva, afasia. Véase Disfagia, y afasia, evaluación y clasificación.
 Expuestas, fracturas, 791
 Expulsión, fracción, 316
 Externa(o), conducto auditivo, **1374**
 consulta, 23
 meato uretral, 470
 Extraarticulares, infecciones, **1174**
 Extracerebral, tumor, **729**
 Extracorpórea, circulación, 304
 Extrahepática, obstrucción, **538**

- Extrahospitalaria, antibioticoterapia intravenosa, 22
- Extramedulares, tumores, **779**, 787
- Extrapulmonar(es), enfermedad, 1085
procesos patológicos, **670**
- Extrasístole ventricular, supresión, **362**
- Extrauterina, afección tumoral, 1458
- Extremidades, claudicación, **1187**
inferiores, debilidad muscular proximal, 143
insuficiencia arterial, 377-383
arterias periféricas, angioplastia transluminal percutánea, 382
estudios vasculares no invasivos, 380-381
historia clínica, 377
manifestaciones clínicas, 377-379
oclusión arterial periférica aguda, 379-380
tratamiento, conservador, 381
quirúrgico, 382-383
- Exudado(s), diagnóstico, criterios, **634**
faringeo, cultivo, 437
principales causas, **634**
- Eyacuación precoz masculina, 892
- Eycción, fracción, 322
ventricular izquierda, fracción, **284**
- Fabry, enfermedad, **389**, 442
- Facial, dolor, **708**, **1393**
eritema. Véase Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
erupción, 1318
granuloma, 1261
nervio, 726
parálisis, 806
- Fagocíticas, células, 1065
- Fagocito mononuclear, **1168**
- Fagocitosis, disminución, **68**
- Fairley, pruebas, 456
- Falciformes, células, **1234**
- Fallot, tetralogía, **330**, **1010**
- Falopio, trompas, 1432, **1453**
- Falsa positiva, prueba, **595**
- Falsacionismo, 1529
- Falso(s), aneurismas. Véase Aneurisma(s), aórtico(s).
negativo, resultado, 1531
positivo, resultado, 1531
- Famciclovir, 1058
- Familia *myc*, **698**
- Familiar, disgenesia gonadal, **150**
dishormonogenemia, **112**
hipercolesterolemia. Véase Primaria(s), dislipidemias.
hipertrigliceridemia. Véase Primaria(s), dislipidemias.
miocardiopatía dilatada, **285**
planificación, 1436
valoración, **1488**
- Fanconi, anemia, **1246**, 1267
síndrome, **392**, 447, 449, 452
- Fansidar, 1132
- Faringe, inflamada, **1149**
tumores, 137
- Faríngeas, ulceraciones, 120
- Faringeo, ardor, **1050**
dolor, **1150**
líquido, 956
- Faringitis, 517, 823, 1048, **1050**, 1302
no exudativa, **1149**
- Faringoamigdalitis, 1384-1386
causas, **1384**
definición, 1384
- diagnóstico, auxiliares, 1385
etiología, 1384
manifestaciones clínicas, 1385
bacteriana, 1385
viral
tratamiento, 1386
- Farmacodependencia, 873-879
cocaína, intoxicación, 875-879
diagnóstico, 875
manifestaciones clínicas, 874-875
marihuana, intoxicación, 875-876
sustancias volátiles, intoxicación, 873-874
fisiopatología, 873-874
tratamiento, 875
- Fármacos, antidiabéticos, causas de fracaso secundario, **56**
lupus inducido, 1204
miastenia inducida. Véase Miastenia, gravis.
nefritis intersticial, **1381**
nefrototoxicidad, 444-449
diagnóstico, 449
electrolitos, alteraciones, 448
equilibrio acidobásico, alteraciones, 448
glomerulopatía secundaria, 448
necrosis tubular aguda, 445-447
nefropatía tubulointersticial aguda, 447
patogenia, 445
quimioterapia, toxicidad, 448-449
tubular crónica, enfermedad, 447-448
polidipsia inducida, **107**
sobredosis, **957**
toxicidad, **1129**
y drogas, encefalopatía. Véase Encefalopatía(s), metabólica.
- Fasciitis necrosante, **69**
- Fasciola hepática*, fuentes, **1095**
hallazgos clínicos, **1095**
método diagnóstico, **1095**
sitio de infección, **1095**
tratamiento, **1095**
- Fatales, crisis hipertensivas, 846
- Fatiga, **126**, **840**, 1144, **1150**
crónica, 1110
síndrome, 1148-1150, **1211**
definición, 1148
diagnóstico, 1149
etiología y patogenia, 1148
manifestaciones clínicas, 1148
pronóstico, 1150
tratamiento, 1149-1150
y depresión, síndrome, manifestaciones, **1150**
debilitante, **1149**
excesiva, 306
prolongada, **1149**
- Fatigabilidad, pruebas, 765
- Febícula, 1116, **1149**
- Febri(es), convulsión(es), **769**, **770**
síndrome, 961-963, 1022
definición, 961
manifestaciones clínicas, 962
patogenia, 961-962
patrones de fiebre, 962
tratamiento, 963
- Fecal, bolo, 554
- Feighner, criterios diagnósticos, 865
- Felber y Kyber. estudio, **846**
- Felty, síndrome, **491**, 1199, 1249, 1250, 1258
- Femenina(o), endocrinopatía, 1319
seudohermafroditismo, **1419**
tuberculosis genital. Véase Tuberculosis, genitourinaria.
- diagnóstico, auxiliares, 1067-1068
epidemiología, 1066-1067
manifestaciones clínicas, 1067
patogenia, 1067
- Feminización, 1480
- Feminizante, tumor suprarrenal, **154**, 157
- Fémur y cadera, cirugía ortopédica, 344
- Fenformín, 53
- Fenilalquilaminas, 289
- Fenilefrina, 219
- Fenobarbital, 774, **858**
cifras séricas, 936
- Fenol, 1002
- Fenotiazina(s), **487**, 858
- Fentanilo, dosis letal, **937**
- Feocromocitoma, **43**, 146, **199**, 237, **1254**. Véase también Hipertensión, arterial, sistémica, secundaria.
- Ferritina sérica, 1239
determinación, 1278
- Ferropénica, anemia, 1305
- Fetal, bajo peso, **1407**
sufrimiento, **1407**
- Fetichismo, 893
- Fetoproteína alfa, **622**
- Fibra(s), **50**, 194, 515
dieta rica, 609
y agua, ingesta inadecuada, **513**
- Fibratos. Véase Dislipidemias, tratamiento.
- Fibrilación, auricular, inicio, **285**
ventricular. Véase Conducción, alteraciones del ritmo.
criterios electrocardiográficos, 364
pasos, **365**
tratamiento, 365
- Fibrilar, glomerulonefritis, **389**
- Fibrina, factor estabilizador, **1272**
formación, 442
trombos, 1210
- Fibrinógeno, 802, **1272**
aumento, **72**
deficiencias, **1274**
degradación, productos, **1274**, 1277
- Fibrinoligasa, **1272**
- Fibrinólisis, administración intravenosa, 346
- Fibrobroncoscopia, 684, **703**
- Fibromas, 611
- Fibromialgia, 1144-1147
definición, 1144
diagnóstico, 1146
American College of Rheumatology, criterios, **1145**
auxiliares, 1146
diferencial, 1146-1147
etiología, 1144-1145
manifestaciones clínicas, 1145-1146
tratamiento, 1147
- Fibromiositis, 1144
- Fibronectina, 1156
concentración, aumento, **1159**
- Fibrosarcomas, 1474-1476
angiosarcomas, 1475
hemangiopericitomas, 1475
histiocitomas fibrosos malignos, 1475
leiomiomasarcomas, 1475
liposarcomas, 1475
mesoteliomas, 1476
neurofibrosarcomas, 1475
rabdomiomasarcomas, 1474
sarcoma(s), alveolares de partes blandas, 1475
epitelioides, 1476

- Kaposi, 1476
sinoviales, 1475
- Fibrosis, idiopática, **314**
miocárdica, 321
moderada, **593**
notable, **593**
portal, **593**
pulmonar bibasal, **1214**
quistica, **314**, **538**, 637, **670**
retroperitoneal, **399**
- Fibrosítico, síndrome, 1144
- Fibrositis, 1144
diagnóstico, 1146
- Fibrótica, lesión, 1212
- Fibrotórax, **314**
- Fiebre(s), 120, 466, **584**, 615, **649**, **676**, 828, **914**, 1007, 1048, **1050**, **1102**, **1387**
comprobada, **1032**
espurias, 964
inexplicable, 1031
mediterránea familiar, **965**
moderada, **1149**
neoplásica, 964
neumonía aguda, 1021
origen, desconocido, 964
oscuro, 964
patrón regular, 1111
posoperatoria, 964
Q, **17**
reumática, 347, **858**, **1010**
diagnóstico, Jones, criterios, **1219**
tifoidea, **858**
y salmonelosis, 985-992
- Fija, mirada, 123
- Filadelfia, cromosoma, 1257, 1290
ausencia, **1264**
- Filariasis, infestación parasitaria, 1261
- Filtración glomerular, disminución, **1490**
índice, 436
- Fina, esclerosis, **1297**
- Fingido, comportamiento, 890
- Fisher-Evans, síndrome, 1203
- Física, actividad, **33**, 43, 171
inactividad, 222
- Físico(s), agentes, anemia hemolítica, **1241**
hemolisis, 1243
ejercicio, 283. *Véase también* Diabetes, mellitus, tratamiento.
examen, 210
- Fisiológica, ginecomastia. *Véase* Ginecomastia.
- Fístula(s), arteriovenosa interna, 416
intestinales, **538**
pancreática, **907**
- Fistulectomía, 559
- Fistulografía, 560
- Fisuras y fistulas anales, 559-562
complicaciones y secuelas, 561
datos epidemiológicos, 560
diagnóstico, 560-561
auxiliares, 560
diferencial, 561, **561**
fisiopatología, 560
historia natural y factores de riesgo, 559-560
manifestaciones clínicas, 560
profilaxis, 561-562
tratamiento, 561
- Fitatos, 1236
- Fitofotodermatitis, 1334
- Fitzgerald, Williams-Flaujeauc, factor, **1272**
- Flama, hemorragia, **77**
- Flavivirus, 1058
- Flebitis, 1004
- Flebotomía, 327, **1234**
- Flebótomos, 1109
- Flemón perineal, 983
- Fletcher, factor, **1272**
- Fluconazol, 1028
- Flujo, espiratorio, índices, 693
máxima, velocidad, 693
fenómeno de ausencia, 743
linfático, obstrucción, **633**
presión, 265
pulmonar, disminución, **330**
sanguíneo, alteraciones, **1249**
esplénico, alteraciones, 1249
disminución, **1490**
hepático, disminución, **1490**
portal, regulación, 1248
renal, disminución, **1490**
salida, 306
venoso, acción, 344
- Flúor, tratamiento, **1011**
- Fluoresceína, escape, **77**
- Fluorescente, anticuerpo treponémico, 980-981
- 5-Fluorouracilo, 604
quimioterapia tópica, 1348
- Fluoroscopia, 1175
- Fluoruros. *Véase* Osteoporosis, tratamiento(s).
- Fluoxetina, **845**
- Flúter. *Véase* Aleteo.
- Fobia social. *Véase* Ansiedad.
- Focal(es), lesiones cerradas, **790**
neuropatía, **85**
sensibilidad, 1147
síntomas neurológicos, 779-780
- Folatos, deficiencia, **1235**
- Foley, sonda, colocación, **1434**
- Fólico, ácido, **539**, **796**
- Folicular(es), células, **135**
erupción, 1320
quiste, **154**
- Folículo(s), hormona estimulante, **97**, 148
aumento de secreción, 109
pilosos, inflamación, 1320
- Folículoestimulante, hormona, **154**, 1415
- Folínico, ácido, 1026
- Folstein, miniexamen, **1488**
- Fómites, 1087
- Fonofobia, **711**
- Formalina, 1002
- Fosa renal, dolor agudo, **1493**
- Fosfatasa alcalina, **488**, 1029
aumento, 478
variante, **622**
- Fosfato(s), 410, 1494
ingestión excesiva, 410
solución amortiguadora, **1130**
- Fosfenos, 1407
- Fosfodiesterasa, inhibidores, 284-285
- Fosfolipasa, A, 566
A-2, 231
- Fósforo, 906
- Fosforribosil pirofosfato, actividad, aumento, **1167**
- Fotoalergia, 1336
- Fotofobia, **711**, **1149**, 1302, 1355
- Fotón(es), absorciometría, 172
emisión simple, tomografía computada, 288
tomografía computada por emisión simple, 737
- Fotosensibilidad, **1205**, 1216
- Fototerapia, 1326
- Fowler, posición, 1372
- Fracturas. *Véase* Craneoencefálico, traumatismo.
riesgo, 169
- Fragmentación eritrocitaria, síndrome, **1241**.
Véase también Anemia(s), hemolítica(s).
- Framingham, estudio, **263**, 264, 319
- Franco, síndrome urémico, 425
- Frank-Starling, relación, 279
- Frecuencia cardíaca, incremento, 287
- Frénico, nervio, 603
- Fresco, frotis, **1440**
- Freud, descripción clínica, 848
teoría psicoanalítica, 1413
- Friedländer, bacilo, 547
- Friedreich, ataxia, **43**
- Frotis, fino, 1113
gota gruesa, 1113
- Fructosa, 49
- Fructosa-1,6-bisfosfatasa, deficiencia, **908**
- Fuchs, heterocromía, 1356
- Fuerza muscular, reducción, 794
- Función, celular, defectos genéticos, **43**
diastólica alterada, 340
hepática, pruebas, 1045
inmunitaria, alteraciones, condiciones asociadas. *Véase* Paciente(s), inmunodeficientes, infecciones.
intestinal, retorno, 208
ovárica, declinación, 1415
pancreática, pruebas, 539
pulmonar, pruebas, 661, **703**
renal, alteración temporal o permanente, 470
deterioro, 229
progresivo, 401
índices, **429**
social, daño, **1506**
tiroidea, pruebas, 166
- Funcional(es), adenomas, 785
capacidad residual, 661
colopatía. *Véase* Colon, irritable.
- Funcionamiento, hepático, pruebas, **200**, 703, 1161
pulmonar, pruebas, 1073
- Fungemia, 1024
- Fungoides, micosis, **1297**
- Furosemida, **34**, 1495
- Fusarium, 970
- Fusina, 1016
- Fusobacterium, 672
necrophrum, 673
nucleatum, **956**
- Futilidad médica, 1464
- GABA, déficit, 730
- Gabapentina, 796
dosis, **88**
- Gadolinio, resonancia magnética nuclear simple, 782
- Gag, gen, 1014
- Gaisbock, síndrome, 1253
- Galactorrea, 154, **1424**
- Galactosa-1-fosfatotridil transferasa, déficit, 1367
- Galactosemia, **599**
- Gamma, radiaciones, 1302
- Gamma-aminobutírico, ácido, 768, 928, 935
- Gamma-vinil-GABA, 775
- Gammagrafía, 315-316
- Gammagrama, volumen sanguíneo total, 316
- Gammopatías monoclonales, 1306
- Ganciclovir, 1025, 1047
advertencia, **832**
dosis, **832**

- Ganglionar(es), afección, **699**
 disección, 1401
 neuronas, 1053
- Ganglios, linfáticos, **699**, 7077
 regionales, **699**
 supraclaviculares ipsolaterales, **699**
- Gangrena, **69**, **379**
 gaseosa, 983
 seca, **90**
 sinergista bacteriana progresiva, 983
- Gangrenosa, celulitis, 983-984
 definición, 983
 diagnóstico, 984
 manifestaciones clínicas, 984
 patogenia, 984
 tratamiento, 984
 piodermia. Véase Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
- Gardner. síndrome, 610, 1472
- Gardnerella vaginalis*, **1431**
- Garra, dedos, **90**, 1199
- Garrafa, silueta cardíaca, 405
- Gas, inhalación, **638**
- Gasto cardíaco, aumento, **877**
 disminución, 743, 1516
 incrementado, **229**
- Gastrectomía, **525**, 1234
 subtotal, 579
- Gástrica(s), aspiración, **638**, 903
 atrofia. Véase Gastritis, crónica, cirugía, **1237**
 enfermedades, 1029
 erosiones, 524
 fase, 531
 inutilidad, 123
 mucosa, 523
 úlcera. **199**. Véase también Péptica, úlcera, aspectos fisiológicos, manifestaciones clínicas, **534**
- Gástrico(s), cáncer, 603
 carcinoma, 517, 604-609
 anatomía patológica, 605
 adenocarcinoma difuso infiltrativo, 605
 cuadro clínico, 607
 diagnóstico, 607-608
 epidemiología, 604-605
 etiopatogenia, 605-606
 fisiopatología, 606
 preneoplásicas, condiciones, 606
 lesiones, 607
 tratamiento, 608-609
 linfoma. 608-609
- desgarro, 502
 jugo, 608
 "lavado, 510, **941**
 linfoma, 608-609
 pólipos, 607
- Gastrina, 531
 liberación, 531
 liberador, 697
 secreción, aumento, 179
- Gastritis, 523-530, 574, 1230, 1363, **1493**
 agentes corrosivos, debida, 528-529
 aguda, 523-526, **921**
 complicaciones y secuelas, 525
 diagnóstico, auxiliares, 524
 diferencial, 524
 epidemiológicos, datos, 524
 fisiopatología, 524
 manifestaciones clínicas, 524
 profilaxis, 525
 pronóstico, 525
- riesgo, factores, 524
 tratamiento, 525
- atrófica, 606
 características histológicas, 523
 cirugía gástrica, relacionada, 530
 clasificación, 523
 corporal difusa, 606
 crónica, 526-528, 606
 atrófica, 607
 clasificación histológica, 526-527
 diagnóstico, 527-528
 manifestaciones clínicas, 527
 tratamiento, 528
- definición, 523
 distribución anatómica, 523
 eosinofílica, 529
 flegmonosa, 524
 granulomatosa, 529
 infecciosa, 529
 profilaxis, **525**
 radiación, 529
 tipo, A, 527
 B, 527
- Gastroenteritis, **916**, 992-995
 antibióticos y colitis pseudomembranosa, diarrea relacionada, 995
 datos epidemiológicos, 992-993
 diagnóstico y tratamiento, 994-995
 eosinofílica, **496**, **538**
 fisiopatología y etiología, 993-994
Escherichia coli, enterohemorrágica, 994
 enterotoxigena, 993
 rotavirus, 993-994
V. cholerae 01, 993
- Gastroesofágica(o), gammagrafía, 520, **521**
 reflujo, **648**, **957**, **1238**
- Gastrointestinal(es), alteraciones, 407
 enfermedad(es), 1028-1030, 1045
 neoplasias, 602
 perforación, **1513**
 sangrado. Véase Tubo digestivo, alto, hemorragia.
 síndromes, 1468
 trastornos, **957**
- Gastrostomía, 502
- Gastroeyunooanastomosis, gastrectomía, **538**
- Gatillo, dedos, 1169
 puntos, 1145
- Gaucher, enfermedad, 1233, 1249, 1268
- Gauss, distribución, 1524
- Gaviota, flúter, 305
- GEHTAMIM, criterios, **253**
 indicaciones, **252**
 inicio del tratamiento, recomendaciones, **250**
 recomendaciones, 251
- Generalizada(o), daño endotelial, **1406**
 edema, 1405
 lupus eritematoso, 120, 1258
 miastenia, 764
- Genética, hemocromatosis, **1278**
- Genital(es), atrofia, 1415, **1417**
 infecciones recurrentes, **35**
 sangrado, **388**
- Genitourinarios, síndromes, 988
- Gentamicina, dosis, **459**
- Geriatría, objetivos, **1487**
- Geriatría, valoración, **1488**
 objetivos, **1488**
- Genátricos, pacientes, **677**
- Germinales, tumores, 1450
- Germinoma, **149**
- Gerontología, 1487
- Gerota, aponeurosis, 477
 fascia, escisión, 479
- Gerstmann-Strausler-Scheinker, síndrome. Véase Priones, enfermedades.
- Gestación, diabetes mellitus, consecuencias. 91
 factores diabetógenos, **92**
- Gestacional, diabetes, **37**. Véase también Diabetes, mellitus, y trastornos afines, diagnóstico; Diabetes, y embarazo, criterios diagnósticos, **34**
 diagnóstico, 92-93
 patogenia, 92
 tratamiento, 93
 herpes, 1262
- Giardia lamblia*. **538**, 1090
 infestación masiva, 1238
- Giardiasis, 1090-1092
 datos epidemiológicos, 1091
 definición, 1090
 diagnóstico, auxiliares, 1091-1092
 etiología, 1091
 manifestaciones clínicas, 1091
 patogenia, 1091
 tratamiento y medidas de control, 1092
- Giemsas, técnica, 1054
 tinción, **651**, 1129, 1359
- Gigante(s), células, 1087
 hiperplasia linfática nodular, 1303
- Gilbert, síndrome, **486**, 487, 488
- Ginecológica(s), anomalías, 188
 cirugía, 344
 enfermedades, **920**
- Ginecomastia, 105, 156-157, **877**
 definición, 156-157
 fisiológica, 156
 patológica, 157
 diagnóstico, 157
 frecuencia, 156
 tratamiento, 157
- Gingival, hiperplasia, **1285**
- Gingivitis, 673
- Gingivoestomatitis, 1312
- Glándula(s), exocrinas, infiltración linfocítica. 1191
 prostática, crecimiento, 474
 tumor confinado, 475
- Glandular, hipofunción, 129
- Glasgow, criterios, 572
 escala. 740, **789**, 947, **948**, 954, 1523
 coma, 818
 puntuación. 789
 signo. 792
- Glaucoma, 1116, 1361-1363
 agudo, **78**, 1362, 1365
 conjuntivitis, 1355
 clasificación, 1362-1363
 ángulo, abierto, crónico, 1362
 cerrado, 1362-1363
 definición, 1361
 neovascular, 70
 tratamiento, 1363
 anhidrasa carbónica, inhibidores, 13-13
 bloqueadores beta, 1363
 epinefrínicos, 1363
 mióticos, 1363
- Gleason, clasificación, 474
- Glibenclarnida, acción, duración, 56
 dosis, 56
 excreción, 56
 metaboitos, 56
- Glicopirrolato, 695

- Glimepirida, acción, duración, **56**
 mecanismo, **57**
 sitio, **57**
 dosis, **56**
 excreción, **56**
 glucemia, efectos, **57**
 hipoglucemia, causa, **57**
 metabolitos, **56**
- Glioblastoma(s), **778, 787**
 multiforme, resonancia magnética nuclear, **781**
- Glios reactiva, **748**
- Glipizida, acción, duración, **56**
 dosis, **56**
 excreción, **56**
 metabolitos, **56**
- Glisson, cápsula, **1409**
- Globular, paquete, **1411**
 velocidad de sedimentación, **1142**
- Globulina(s), **532**
 antihemofílica, **1272**
 gamma, **591**
 valores séricos, **1142**
- Glomerular, engrosamiento, **81**
 esclerosis, **81**
 filtración, **48, 227, 399**
 filtrado, **81**
 hiperfiltración, **80**
 hipertensión, **80**
 membrana basal, **442**
 proteinuria, **392**
- Glomérulo, **392**
- Glomerulonefritis, **230, 408**
 membranoproliferativa, **394, 434, 436**
 membranosa difusa, **1203**
 proliferativa, difusa, **1203**
 focal, **1203**
 mesangial, **436**
 rápidamente progresiva, **434, 442-444**
 clasificación inmunopatológica, **443**
 definición, **442**
 diagnóstico, **443-444**
 entidades inmunopatológicas, **443**
 manifestaciones clínicas, **443**
 patogenia, **442-443**
 pronóstico, **444**
 tratamiento, **444**
- Glomerulopatía(s), cambios mínimos, **436**
 enfermedades infecciosas, **435**
 membranosa, **434, 436**
 patogenia y fisiopatología, **435**
 primarias, **433-437**
 clasificación, **433-434**
 diagnóstico, **436-437**
 etiología, **434**
 fisiopatología, **436**
 manifestaciones clínicas, **436**
 patogenia, **434-435**
 pronóstico, **437**
 síndrome nefrótico, manifestadas, **436**
 secundarias, **438, 438-442**
 definición, **438**
 enfermedades, inmunitarias, **439-440**
 metabólicas bioquímicas y hereditarias, **441-442**
 infecciones, **441**
 inflamación glomerular, mecanismo, **438-439**
 paraproteinemias y neoplasias, enfermedades sistémicas relacionadas, **440-441**
- Glomerulosclerosis, diabética, **438**
 focal y segmentaria, **436**
- Glositis, **1312**
- Glucación avanzada, productos finales, **73**
- Glucagon, **34, 37, 585, 903**
 aumento, **80**
 liberación, **41, 66**
- Glucagonoma, **43, 44**
- Glucantime, **1111**
- Glucemia, **47**
 aumento, **32**
 ayunas anormal, **33**
 ayuno, **46**
 basal, disminución, **50**
 control, **83**
 defecto de contrarregulación. Véase Glucorre-
 gulación, trastornos,
 disminución, **50, 75**
 fármacos que pueden modificar, **34**
 medición, **59**
- Glucémico, control, cifras, **46**
- Glucocorticoides, **43, 181, 411-412, 963, 1200**
 insuficiencia, **901**
 uso, **1119**
- Glucógeno, hepático, depleción, ayuno prolonga-
 do, **1112**
 sintetasa, **40**
 tipo I, almacenamiento, enfermedad, **620**
- Glucogenólisis, **41**
- Glucogenosis tipo IV, **599**
- Glucohistequia cutánea, **1311**
- Glucomatosis, **496**
- Glucómetro, **58**
- Gluconeogénesis, **41**
- Glucoproteína(s), **1056**
 CD4, **1014**
 gp120, **1014**
- Glucorreulación, alteraciones, **64-66**
 trastornos, **65-66**
 glucemia, defecto de contrarregulación, **65-66**
 hipoglucemia inadvertida, **66**
 umbral glucémico elevado, **66**
- Glucosa, **456, 569, 635**
 aumento, **92**
 concentración, **642**
 determinación, **498**
 e insulina, dosis, **905**
 inicio de acción, **905**
 intolerancia, **146, 600, 1417**
 mayor producción hepática, **41**
 menor oxidación, **41**
 producción hepática, **49**
 prueba de tolerancia, realización, normas, **33**
 sanguínea, **66**
 sérica, **63**
 cifras, interpretación, **33**
 tipo I, almacenamiento, enfermedad, **1167**
 tolerancia, **33. Véase también** Diabetes, melli-
 tus, y trastornos afines, diagnósti-
 co.
 alteración, **35, 37, 46**
 fármacos que pueden modificar, **34**
 toxicidad, **42, 53**
 utilización celular, **54**
- Glucosa-6-fosfatasa, deficiencia, **908, 1167**
- Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, deficiencia, **1114**
- Glucosidasas alfa, inhibidores. Véase Azúcares,
 absorción, fármacos que modifi-
 can.
- Glucosilada, hemoglobina, **46**
- Glucosuria, **46**
- Glucuroniltransferasa, **485**
- Glutámica pirúvica, transaminasa, **1408**
- Glutamina, **213**
- Glutación, **598**
- Glutetimida, **935**
- GnRH. Véase Gonadotropina(s), hormona libe-
 radora.
 prueba de estimulación, **149**
- Golgi, aparato, **178**
- Gonadal, disgenesia, **1420, 1423**
 insuficiencia, **164**
- Gonadotropina(s), ectópicas, síndrome. Véase Se-
 creción, hormonal ectópica, sín-
 drome.
 hipofisaria, inhibición, **475**
 hormona liberadora, **98, 1415. Véase también**
 GnRH.
 análogos, **155**
 plasmáticas, **1423**
 productor, **786**
 secreción sérica, **148**
 y testosterona, cuantificación, **149, 151**
- Gonocócica, conjuntivitis. Véase Conjuntivitis.
- Gonorrrea, **16**
- Goodpasture, enfermedad, **1238**
 síndrome, **396, 422, 434, 438**
- Gordon, síndrome, **230**
- Gota, **191, 1137, 1158, 1165-1173, 1256. Véase**
también Hipertensión, arterial,
 poblaciones especiales,
 clasificación, **1167**
 crisis, **1165**
 aguda, **1170**
 datos epidemiológicos, **1166**
 diagnóstico, **1170-1171**
 etiología, **1165-1166**
 fisiopatología, **1166-1168**
 intercrítica, **1165**
 manifestaciones clínicas, **1168-1170**
 artritis gotosa aguda, **1168-1169**
 hiperuricemia asintomática, **1168**
 intercrítica, **1169**
 nefropatía gotosa, **1170**
 tofácea, **1169**
 trastornos relacionados, **1170**
 presentación atípica, **1170**
 primaria, **1167**
 tofácea crónica, **1165**
 tratamiento, **1171-1173**
- Gotosa, nefropatía. Véase Gota.
- Gottron, signo, **1209, 1216**
- Graham Steell, soplo, **312**
- Gram, tinción, **119, 455, 498, 576, 641, 651, 654, 825, 972, 1439, 1440**
- Gramnegativa, flora, **956**
- Gramnegativos, bacteriemia, **968**
 microorganismos, **420**
- Gran mal, **770. Véase también** Crisis, tonicocló-
 nicas.
- Grandes, altitudes, permanencia, **1254**
 alturas, hipoxia, **314**
 arterias, transposición completa, **330**
 quemaduras, anemia, **1232**
 vasos, anomalías, **1244**
 lesión, **946**
 transposición, **1010**
- Granulocítica crónica, leucemia. Véase Leuce-
 mia(s), crónica(s).
 definición, **1290**
 etiología y fisiopatología, **1290**

- Granulocítica crónica, leucemia (*Cont.*)
manifestaciones clínicas y características
hematológicas, 1290-1291
tratamiento y pronóstico, 1291
- Granulomas, formación, 1075, 1087
- Granulomatosa, gastritis. Véase Gastritis, prostatitis. Véase Prostatitis.
- tiroiditis subaguda. Véase Subaguda, tiroiditis.
etiología, 119
evolución y pronóstico, 120
laboratorio, datos, 120
manifestaciones clínicas, 120
tratamiento, 120
- Granulomatosis, Wegener, **1184**
- Grasa(s), 48-49, 50, 519, 537
abdominal, evaluación, 196
catabolismo, **205**
corporal, aumento, **1490**
depósito, agotamiento, 202
dieta escasa, **521**
estría, 260
fecal, determinación, 539
incremento gradual, 185
infiltración. Véase Aterosclerosis, etiopatogenia.
magra, disminución, 198
- Grasos, depósitos, **869**
- Grave, acidosis metabólica, 433
daño renal, 402
neumopatía, **285**
preeclampsia. Véase Preeclampsia-eclampsia.
- Graves, enfermedad, **112**, 114, 396, 1231, 1269.
Véase también Hipertiroidismo.
diagnóstico, 127
etiopatogenia, 124
evolución natural, 125
fisiopatología, 125
laboratorio, exámenes, 126-127
manifestaciones clínicas, 125-126
prevalencia, 125
tratamiento, 127-128
- Graves-Basedow, enfermedad, 122, 1312
- Grey-Turner y Cullen, signos, 574
- Gris, membrana timpánica, **1387**
- Grupo Corporativo Franco-Americano-Británico, **1285**
- Guillain-Barré, síndrome, **667**, 797-799, **910**, 956, 1019, 1025, 1223
causas, 797-798
datos epidemiológicos, 797
definición, 797
diagnóstico, 799
diferencial, 799
fisiopatología, 798
manifestaciones clínicas, 798
tratamiento, 799
- Gusanos, cilíndricos, 1092
planos, 1092
- Gusto, menor sensibilidad, 1512
sentido, alteración, 1061
- Hn, bloqueadores, 505
- Hábitos dietéticos, modificaciones, 262
- HACEK, grupo, **1009**
- Haemacel, **1411**, **1435**
- Haemophilus, **1009**
influenzae, 119, 631, 654, 656, 823, 967
- Hageman, factor, **1272**
- Halitosis, **1393**
- Hallux, rigidus, **1158**
valgus, **1158**
- Haloperidol, **34**, **879**, 931
- Halotano, 487
- Hamartomas, 154
- Hambre, **65**
- Hamman-Rich, síndrome, **670**
- Hansen, bacilo, 1397
- Haplotipo, DR5, 1350
HLA-A1-B8, 1156
- Haptenos, 1333
- Hartmann, solución, 819
- Hartnup, enfermedad, 452
- Hashimoto, tiroiditis, **112**, **119**, 130, 166, 1269.
Véase también Linfocítica(o), crónica, tiroiditis.
- Heberden, Nódulos, 1155, 1157, **1158**
- Heces, calibre, 611
sangre oculta, **200**, **525**
- Heimlich, maniobra, 953
- Heinz, cuerpos, 1243
- Helicobacter, jejuni, 798, 993
pilory, 599, 524, 563, 605
gastritis aguda, 526
infección, 534
métodos diagnósticos, **535**
tasa de erradicación, 536
- Helicoidal, taquiarritmia, 364
taquicardia, 353
- Heliotropo, eritema, 1209
eritema, palpebral, 1216
- HELLP, síndrome, 1244, **1276**, 1408
- Helmintiasis, 1092-1096
acantocéfalos, infecciones, 1095
consideraciones biológicas, 1092-1093
definición, 1092
diagnóstico, 1093-1095
epidemiología general, 1093
patogenia, 1093
platelmintos, infecciones, 1095-1096
- Helmintos, 1092
infecciones, **1094**
- Helsinki, estudio, 269
- Hem, 485
biosíntesis, 1282
grupo, 225
síntesis, bloqueo, 1234
- Hemacromatosis, **1158**
- Hemangioblastoma, **779**, 1253
- Hemangiomas, 1242, 1276
gigantes, 1244
- Hemangiopericitomas, 1475
- Hemartrosis, 1177
- Hematemesia, 529, 1029
- Hemática(s), biometría, **239**, 538, **703**
costras, 1119
- Hematócrito, 411, 1063, **1103**, **1232**
aumento, **944**, 1252
incremento, reacción, 1235
reducción, **569**
valores normales, **1227**
- Hematológicas, alteraciones, 327-328, 404-405, **814**, 1203
anemia, 404
disfunción leucocitaria, 404-405
- Hematológicos, síndromes. Véase Paraneoplásicos, síndromes,
gastrointestinales, 1468
infecciones, 1467
neuromusculares, trastornos, 1468
sistema endocrino y metabólico, 1467-1468
tejido conectivo, alteraciones, 1468
trastornos, **818**
- Hematoma(s), **791**
epidural, 738
subdural, **858**
- Hematopoyesis, extramedular, 1248
nido, 1246
- Hematuria, 387-391, **944**, 1067, **1237**
asintomática, diagnóstico, 389
causas, extrarrenales, **388**
renales, **388**, **389**
definición, 387
diagnóstico, 387
etiología, 387-388
evaluación, 388-390
microscópica, 450
paciente, método diagnóstico, 390-391
persistente, 390
sintomática, diagnóstico, 390
- Hemianopsia homónima derecha, 803
- Hemicelulosas, 52
- Hemiparesia, 803, 832
atóxica, 812
moderada a grave, **819**
motora pura, 812
- Hemiplejía, 803
- Hemobilia, **486**
- Hemocromatosis, **43**, 579, 601, **620**, 1313
hereditaria, 1278-1280
definición, 1278
diagnóstico, 1279
fisiopatología, 1278
manifestaciones clínicas, 1278-1279
pronóstico, 1280
tratamiento, 1279-1280
pacientes, exámenes de laboratorio, anormalidades, **1279**
- Hemoderivados, transfusiones, 1045
- Hemodiálisis, **84**, 415-417, **905**, **1089**. Véase también Secundaria(s), dislipidemias.
acceso vascular, 416
complicaciones, 417-419
anemia, 418-419
diálisis, desequilibrio, 417-418
embolia gaseosa, 418
hemolisis aguda, 418
hipotensión, 418
diálisis, solución, 417
hemodializador, 416-417
heparinización, 417
removidos, fármacos de uso común que pueden ser, **933**
- Hemodializador, 416-417
- Hemodilución, 819
- Hemodinamia, estabilización, 958
- Hemodinámicas, alteraciones, **570**
- Hemoglobina, 1063, **1232**, 1306, **1306**
aumento, **1407**
corpuscular, concentración media, 1235
media, 1236
glucosilada, **239**
valores normales, **1227**
- Hemoglobinemia, 1232
- Hemoglobinopatía(s), **486**, 1234
- Hemoglobinuria paroxística nocturna, 1238.
1241. Véase también Anemia(s). hemolítica(s).
- Hemolisis, **446**, 488, 1232, 1235, 1409
aguda, 418
crónica, 566, 1240
hereditarias, **486**
intramuscular, 1234
valvular, **1238**

- Hemolítica(o), crisis, **1241**
 estreptococo beta, 341
 síndrome urémico, **446**
- Hemolítico-urémico, síndrome, **1269**
- Hemoparasitosis, 1093
- Hemoperitoneo, **621**
- Hemoptisis, 303, 627-630, **1238**, 1399
 catamenial, 628
 datos epidemiológicos, 627
 definición, 627
 diagnóstico, 629
 auxiliares, 628-629
 diferencial, 629
 fisiopatología, 627-628
 historia natural y factores de riesgo, 627
 manifestaciones clínicas, 628
 rehabilitación, 630
 tratamiento, 629-630
 complicaciones y secuelas, 630
 medidas preventivas, 629
- Hemorragia(s), 414-415, **489**, **545**, **791**
 aguda, o crónica, sitios más comunes, **1238**
 tratamiento. Véase Portal, hipertensión,
 crónica, 1234
 digestiva, 954, **1190**
 espontánea, 1062
 intracavitaria peritoneal, 509
 intracerebral, causas, **814**
 petequial múltiple, **791**
 prevención, 819
 pulmonar, 1025
 recurrencia, prevención. Véase Portal, hiper-
 tensión.
 retroperitoneal, **921**
 subaracnoidea, 746
 no traumática, causas, **818**
- Hemorragia, enfermedad vascular cerebral.
 Véase Vascular(es), cerebral, en-
 fermedad,
 fiebre, 1059
 necrosis, 136
- Hemorragico(s), arterial o venoso, infarto, **818**
 choque, **915**
 síndromes, 1467
- Hemorragipara, actividad, 1062
- Hemorroidectomía, 559
- Hemorroides, 508, 509, 557-559
 complicaciones y secuelas, 559
 diagnóstico, auxiliares, 558
 diferencial, 558-559
 procedimiento, 558
 epidemiología, 557
 externas, 558
 fisiopatología, 557-558
 internas, 558
 manifestaciones clínicas, 558
 tratamiento, 559
- Hemosiderina, depósitos, 1311
- Hemostasis, trastornos, 1271
- Hemotórax, **634**, **910**
- Hendidos, labio y paladar, 149
- Henle, asa, rama ascendente, 392
- Henle-Koch, modelo, 1529
- Heno, fiebre, conjuntivitis, 1360
- Henoch-Schönlein, púrpura, **389**, 396, **438**, **496**,
921, **1184**. Véase también Vascu-
 líticos, síndromes,
 clasificación, criterios, **1189**
 definición y datos epidemiológicos, 1189
 diagnóstico, auxiliares, 1189
 manifestaciones clínicas, 1189
- tratamiento, 1189
 síndrome, 439
- Heparina, **34**, **933**, **1256**, **1274**
 anticoagulación, 346
 bajo peso molecular, tratamiento, 297
 no fraccionada, uso, 297
- Heparinización, 417
- Hepática(s), biopsia, **490**, 594, 1029, 1045
 cirrosis, 104, **633**
 congestión, **495**
 molestia abdominal, 302
 crónica, enfermedad, 590
 ecografía, 600
 encefalopatía. Véase Encefalopatía(s), metabó-
 lica.
 enfermedades, **538**. Véase también Enferme-
 dades), sistémicas, manifestacio-
 nes cutáneas.
 fibrosis, **491**
 hipertensión, **491**
 insuficiencia, **47**, **55**, **68**, 213, **796**, **1070**,
 1102, 1422
 linfa, 497
 metástasis, 619
 neoplasias, **487**
 normales, enzimas, 488
 rotura, 1409-1410
- Hepático, absceso, **634**
 hematoma subcapsular, 1409-1410
 hierro, **1279**
 piógeno, absceso, **487**
 rechazo, **487**
 trasplante, 494
- Hepatitis, **38**, 969
 A, **586**
 virus, 798
 aguda, 455, 589, **921**
 virus B, relación entre marcadores séricos
 y estado clínico, 591
 alcohólica, **487**, 582-585, **869**
 definición, 582-583
 fisiopatología, 583
 manifestaciones clínicas, 584, **584**
 tratamiento, 584-585
 autoinmunitaria, 593
 B, **17**, **586**, 587
 crónica, 593
 virus, 1174, **1185**
 C, **586**
 aguda, 590
 portador, **595**
 pruebas diagnósticas, **595**
 recuperación, **595**
 virus, 583
 crónica, 592-596
 B, **620**
 biopsia hepática, utilidad, **593**
 C, **595**, **620**
 delta, 596, **620**
 estadio, clasificación, **593**
 lobulillar, 592
 medicamentos, 593
 patología, 592-593
 virus, B, 593-594
 C, 594-596
 D, activa, marcador, 596
 crónica, 593
 fulminante, 596
 granulomatosa, **965**
 no-A no-E, 586
 reactiva, **69**
 viral, 488, 1247, **1438**
- aguda, **486**, 586-591
 casos informados, factores de riesgo, 587
 datos clinicoepidemiológicos, **588**
 definición, 586
 diagnóstico, 588-589
 etiología, 586
 historia natural y manifestaciones clíni-
 cas, 587-588
 profilaxis y control, 590-591
 tratamiento, 589-590
 casos, **586**
 colestásica, **487**
 virus, 393, **599**, 1014
 B, historia natural, 589
 marcadores séricos, interpretación, **590**
 C, 594
 historia natural, 590
 y colangitis, 1045
- Hepatobiliar, enfermedad, 1029
 gammagrafía, **490**
- Hepatocarcinoma, 589
- Hepatocelular, carcinoma, manifestaciones, clíni-
 cas relacionadas, **621**
 sistémicas asociadas, **622**
 trastornos y fármacos asociados, **620**
 daño, 271
 enfermedad, **538**
 grave, enfermedad, 582
 necrosis, 597
- Hepatocito(s), 485
 factor nuclear, **43**
- Hepatoglobinas, 598
- Hepatoma, **157**, **1254**
- Hepatomegalia, **584**, 988, **1000**, **1050**, **1102**,
1290
- Hepatopatía(s), 271, 507, **1274**
 activa, **1418**
 anemia relacionada, 1229
 crónica, 1233
 Hepatosplenomegalia, **1000**, 1022
- Hereditaria(s), coproporfiria, **1281**
 esferocitosis, 1251
 hemocromatosis, **1278**
 inmunodeficiencias, 1301-1302
 nefritis, 390
 telangiectasia hemorrágica, **1371**
- Hernia, cerebeloamigdalina, **753**
 estrangulada, **1501**
 hiatal, **1238**
 subtentorial, **753**
 transtentorial, **753**
 uncus o del hipotálamo, **753**
- Herniación, síndromes, **753**
- Heroína, dosis letal, **937**
 supresión, 929
- Herpes, **796**
 genital, 1054
 primario, 1055
 transmisión, 1052
 humano, virus, 1014
 simple, 517, 726, **1438**
 oral, 1055
 virus, 529, 969, 970, 1014, 1052
 tipo 2, virus, 1456
 virus, **829**
 zoster, **1021**, 1055-1058, 1466
 complicaciones, 1057
 cuadro clínico, 1056-1057
 definición, 1055
 diagnóstico, 1057
 epidemiología, 1055-1056
 etiología, 1056

Herpes (Cont.)

- grave, 1057
- oftálmico, 1053, 1056
- patogenia, 1056
- profilaxis, 1058
- tratamiento, 1057-1058
- vesículas, 1056
- Herpesviridae*, 1043, 1056
- Herpéticas, lesiones, 1056
- Heterófilos, anticuerpos, 1049
- Heterogéneas, células grandes, **1285**
- Heterosexual(es), 891, 1013
 - actividad, 587
 - precocidad, 152
- Hialinos, cilindros, 429
- Hialurónico, ácido, **1156**, **1159**
- Hiatal, hernia, 520
- Hickman, catéter, **1089**
- Hidantoínas, uso, 1296
- Hidatidiforme, mola, 161
- Hidatidosis, 1093
 - multilocular, 1093
- Hidralazina, 62, 280, 318
 - intravenosa, **1411**
- Hidratación, 62
- Hídrica, retención, 403
 - sobrecarga, 416
- Hidrocarburos, alifáticos, **874**
 - aromáticos, **874**
- Hidrocefalia, 154, 784, 858, 1116
 - normotensa, 1506
 - obstructiva, 1105
 - presión normal, 729
- Hidroclorotiazida, dosis, **1495**
- 17-Hidrocorticosteroides, 140
- Hidrocortisona, **165**, 695
- Hidroelectrolítica(s), alteraciones, 401
 - reanimación, 899
- Hidroelectrolítico, desequilibrio, 897-905
 - causas, 897-898
 - definición, 897
 - diagnóstico, 898-899
 - manifestaciones clínicas, 898
 - patogenia, 898
 - trastornos del ion, potasio, 902-905
 - sodio, 900-902
 - tratamiento, 899-900
- Hidrogeniones, 1494
 - concentración, 906
 - excreción renal, disminución, 906
- Hidrógeno, iones, 531
- Hidrumeximetibiano, **1282**
- Hidronefrosis, **230**, 398-401, 480, 1066, **1254**
 - causas, 399
 - complicaciones, 401
 - definición, 398-399
 - diagnóstico, auxiliares, 400
 - fisiopatología, 399
 - manifestaciones clínicas, 400
 - tratamiento, 400
- Hidropesía endolinfática, **720**
- Hidrosálpinx, **1068**
- Hidroestática, presión, 632
- [3-Hidroxibutirato, niveles altos, 926
- 17-Hidroxycorticoides, 159
- 17-Hidroxycorticosteroides, 147
- 17-Hidroxisteroides, 131
- 11-Hidroxilación, 177
- 17-Hidroxilación, 177
- Hidroxilados, ácidos grasos, **539**
- Hidroxilasa beta, 512
- 11-P-Hidroxilasa, deficiencia, 232

- 18-Hidroxiprogesterona, 232
- 5-Hidroxitriptamina, 159
 - receptores tipo 3, antagonistas, 553
- 5-Hidroxitriptamina-1, receptores, 712
- Hidroxiurea, **1040**
- Hierro, **485**, **513**, **933**
 - absorción, 1236
 - intestinal excesiva, 1278
 - administración, 1230
 - almacenamiento, anemias, **1278**
 - enfermedades, clasificación, **1278**
 - bajo contenido, 1237
 - deficiencia, 1233, 1236, 1263
 - depleción, 601
 - hepático, índice, **1279**
 - ingestión, aumento, **1278**
 - metabolismo. Véase Anemia(s), deficiencia de hierro,
 - sérico, aumento engañoso, 1229
 - y transferrina, disminución, anemia, 1227-1228
 - sobrecarga, **599**, 1232
- Hígado, **268**, **1077**
 - biopsia, **1074**
 - cáncer, 620-623
 - anatomía patológica, 621
 - causas, 620-621
 - colangiocarcinoma, 623
 - datos epidemiológicos, 620
 - diagnóstico, auxiliares, 622
 - manifestaciones clínicas, 621
 - pronóstico, 622
 - tratamiento, 622-623
 - congestivo, **921**
 - Entamoeba histolytica*, invasión, 1101
- Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), 1017
- Hiliares, adenopatías, **517**
- Hill, criterios de causalidad, **1527**
 - modelo, 1527-1529
- Himen imperforado, **1419**
- Hiperactividad simpática, síndrome, 1004
 - síntomas, 744
- Hiperaldosteronismo, 175-177
 - datos epidemiológicos, 176
 - definición, 175-176
 - aldosteronismo, primario, 175
 - secundario, 175-176
 - diagnóstico, 177
 - auxiliares, 177
 - diferencial, 177
 - fisiopatología y manifestaciones clínicas, 176
 - historia natural, 176
 - pronóstico, 176
 - riesgo, factores, 176
 - tratamiento, 177
- Hiperamilasemia, 574
- Hiperandrogenemia, **1424**
- Hiperbilirrubinemia, **488**, **552**, 1229
 - no conjugada, **486**
- Hipercalcemia, **513**, **622**, **729**, 1444
 - causas, **180**
 - demencia. Véase Demencia.
- Hipercapnia, **708**. Véase también Encefalopatía(s), metabólica.
- Hipercinesia, 123
- Hypercoagulabilidad, **75**, 344
- Hipercolesterolemia, **262**, 263, **622**. Véase también Aterosclerosis, factores de riesgo.
 - tratamiento, criterios, **271**
- Hipercondroplasias, 168

- Hipercortisolismo, 141-145, 231-232, 858
 - definición, 141-142
 - diagnóstico, 143-144
 - etiología, 142
 - fisiopatología, 142
 - incidencia, 142
 - manifestaciones clínicas, 143
 - patogenia, 142
 - tratamiento, 144-145
- Hiperdefecación, **126**
- Hiperdinamia, 914
- Hiperemesis gravídica, 1412-1414
 - definición, 1412-1413
 - diagnóstico diferencial, 1414
 - etiología, 1413
 - manifestaciones clínicas, 1413-1414
 - tratamiento, 1414
- Hiperemia, 563
 - conjuntival, **877**
- Hiperesplenismo, 566, 1250. Véase también Esplenomegalia, e hiperesplenismo.
 - diagnóstico, criterios, **1252**
- Hiperfiltración, 48
- Hiperfuncionante, adenoma, **112**
- Hipergammaglobulinemia, 1107
- Hiperglucemia, 31, **35**, 42, **570**, **622**, 793, **1514**, 1544
 - ayunas, **41**
 - crónica, **80**
 - persistente, **552**, 1131
 - posprandial, **41**, **60**
- Hiperglucemiantes, hormonas, 45
- Hiperglucémico hiperosmolar, síndrome, causas, **62**
- Hipergonadotrópico, hipogonadismo. Véase Hipogonadismo, clasificación,
 - causas, **150**
 - diagnóstico, 151
 - cariotipo, estudio, 151
 - gonadotropinas y testosterona, cuantificación, 151
 - semen, análisis, 151
 - testicular, biopsia, 151
 - etiología y manifestaciones clínicas, 150
 - tratamiento, 151-152
- Hiper-IgE, síndrome, **1381**
- Hiperinmunitaria, gammaglobulina, 951
- Hiperinsomnias, **1149**
- Hiperinsulinemia, **35**, **80**
 - significado, 190
- Hiperlipidemia(s), **35**, 47, 189, 622, 812, 'Mil', **921**
 - control, **83**
 - tratamiento, **813**
- Hipermenorrea, **1068**
- Hipermetabólicos, estados. Véase Paciente(s), hospitalizado, desnutrición.
- Hipermnesia. Véase Memoria, trastornos.
- Hipernatremia, 901-902, **944**
- Hipernefoma, **1254**
- Hiperosmolar, coma, **37**, **58**
- Hiperosmolaridad sérica, **63**
- Hiperoxia, 660
- Hiperparatiroidismo, 178-180. Véase también Hipertensión, arterial, sistémica, secundaria,
 - anatomía, 178
 - definición, 178
 - diagnóstico, 180
 - etiología, 179
 - fisiopatología, 178
 - frecuencia, 179

- manifestaciones clínicas, 179-180
tratamiento, 180
y anemia, 1231
- Hiperplasia, cadenas pesadas, **1302**
eritroidea moderada, 1233
mesotelial, **496**
reticuloendotelial, 1249, **1249**
- Hiperpnea, 32, **943**
- Hiperpotasemia, 72, 403, 413, 904-905, **1493**
tratamiento, 905
- Hiperprolactinemia, 103-106
diagnóstico, 105
etiología, 104
manifestaciones clínicas, 105
prolactina, fisiología, 104
tratamiento, 105-106
- Hiperproteinemia, 901
- Hiperqueratosis, 1399
- Hiperreflexia, **944**
- Hipersegmentados, neutrófilos, 1266
- Hipersensibilidad, vasculitis. Véase Vasculíticos, síndromes.
clasificación, criterios, **1189**
definición y datos epidemiológicos, 1188
etiología, 1188
manifestaciones clínicas, 1188
tratamiento, 1188
- Hipersomnia, 838
- Hipertensión, 792
arterial, 35, 47, **51**, 52, **65**, **80**, 81, 179, 191, **708**, 801, **814**. Véase también Diabetes, mellitus, complicaciones, crónicas,
alteraciones vasculares. Véase Cardiopatía(s), hipertensiva.
bata blanca, 220
clasificación, 218-219
concepto, 218
control, 83, 335
corazón, valoración clínica. Véase Cardiopatía(s), hipertensiva.
diagnóstico, 219-222
epidemiología, 217-218
y grado de control, **217**
función y disfunción cardiaca. Véase Cardiopatía(s), hipertensiva.
grados, clasificación, **222**
maligna, 1244
manejo tradicional, 249
mortalidad, tasa, 217
poblaciones especiales, 240-244
anciano, 241
anticonceptivos, 244
cardiaca, insuficiencia, 242
cardiopatía isquémica, 241-242
cerebral, enfermedad vascular, 242-243
crónica, insuficiencia renal, 244
diabetes mellitus y obesidad, 243
embarazo, 244
gota, 243
hipertrofia ventricular, 242
intervención quirúrgica, pacientes hipertensos, 244
periférica, enfermedad arterial, 242
sistémica, causas y factores, **224**
fisiopatología, 224-228
secundaria, 229-236
tratamiento, 249-254
y glomerular, 408-409
causas secundarias, estudios especiales, **239**
gestacional, 1405
inducción, 819
- intracraneal, **708**
maligna, 7242
portal, **495**
idiopática, **491**
tratamiento, **813**
- Hipertensiva(s), crisis, 221. Véase también Hipertensión, arterial, tratamiento.
macroangiopatía, 245, **246**
microangiopatía, 245, **246**
nefropatía, 248
pulmonar crónica, cardiopatía, 313-318
clasificación, 313
definición, 313
diagnóstico, auxiliares, 315-316
epidemiología, 314
etiología, 313
fisiopatología, 314-315
historia natural, 313-314
manifestaciones clínicas, 315
tratamiento, 317-318
retinopatía, **1409**
- Hipertermia, **953**, **1072**
control, **942**
- Hipertiroidismo, **43**, 109, 122-128, **538**, **796**, 1312. Véase también Hipertensión, arterial, sistémica, secundaria.
definición, 122
Graves, enfermedad, 124-128
manifestaciones clínicas, 122-124
sospecha, método de investigación, 727
y anemia, 1231
- Hipertriosis lanuginosa. Véase Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
- Hipertrigliceridemia, **35**, 263, 573, 1170
- Hipertróficas, papilas anales, 559
- Hiperuricemia, **35**, **248**, **687**, 1165. Véase también Aterosclerosis, factores de riesgo.
asintomática, 1165
clasificación, **1167**
- Hiperuricosúrica, litiasis calcica, 470
- Hiperviscosidad, sanguínea, **1181**
síndrome, 397, 1305
- Hipervitaminosis D, **180**
- Hipervolemia, 819, 907
- Hipnóticos, 929
- Hipoácido, ambiente estomacal, 617
- Hipoactivo, deseo sexual, 892
- Hipoacusia, 1376-1379, 1383, **1389**
clasificación, 1377
definición, 1377
diagnóstico, 1378-1379
etiología, 1377-1378
tratamiento, 1379
- Hipoalbuminemia, **495**, 497, 1060, **1407**
- Hipoaldosteronismo hiporreninémico, **907**
- Hipoalfalipoproteinemia. Véase Primaria(s), dislipidemias.
- Hipoandrogenización, signos, 157
- Hipocalcemia, **570**, **769**, **858**
- Hipocolia, 618
- Hipocondriasis, **884**, 884-886
criterios diagnósticos, DSM-IV, **885**
diagnóstico diferencial, 886
manifestaciones clínicas, 885
tratamiento, 885
- Hipocondrio derecho, dolor, 1101
crónico, 614
- Hipodermitis necrosante, 1313
- Hipodinamia, 914
- Hipofisarias, enfermedades. Véase Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
- Hipofisario(s), adenoma(s), 142, **778**, 785-786
clasificación, **786**
tumores, tratamiento, 106
- Hipofisectomía, 475, **1448**
- Hipófisis, anterior, **97**
hormonas secretadas, **97**
posterior, **97**
tumores, 108-111
clasificación, 108-109
epidemiología, 108
evaluación radiológica, 109-110
manifestaciones clínicas, 109
patogenia, 108
pruebas especiales, 110
tratamiento, 110-111
- Hipofosfatemia, **796**
- Hipogammaglobulinemias, **538**
- Hipogástrico, dolor, **1068**
- Hipogastrio, dolor abdominal, **1433**
- Hipoglucemia, **51**, 61, 64-65, **708**, **729**, **769**, 1131. Véase también Encefalopatía[^], metabólica.
crónica, demencia. Véase Demencia, frecuencia, 64-65
inadvertida. Véase Glucorregulación, trastornos.
manifestaciones clínicas, 64, **65**
nocturna, 47
patogenia, 64
prolongada, 723
Somogyi, fenómeno, 65
tratamiento, 65
yatrógena, 66
- Hipoglucemiantes, medicamentos. Véase Diabetes, mellitus, tratamiento,
orales, alergia, **58**
- Hipogonadismo, 148-152
clasificación, 148-152
definición, 148
manifestaciones, 148-149
- Hipogonadotrópico, hipogonadismo. Véase Hipogonadismo, clasificación.
causas, **149**
diagnóstico, 149-150
etiología, 148
manifestaciones clínicas, 148-149
alteraciones somáticas, 149
- Hipoinsulinemia relativa, 41
- Hipomagnesemia, 448, **769**
- Hipomanía, **839**
- Hipomaniaco, episodio, **838**, 841
actual, **839**
- Hipometabólico(s), e hipermetabólico, estados, características fisiológicas, **205**
estados. Véase Paciente(s), hospitalizado, desnutrición.
- Hipomotilidad esofágica, 1216
- Hiponatremia, 448, 500, 753, 900-901, **1412**
diagnóstico y tratamiento, diagrama de flujo, 907
hipovolémica, 900
isovolémica, 901
- Hipoosmolaridad sérica, 161
- Hipoparatiroidismo, **164**, **538**
- Hipopperfusión, **908**, 7407
- Hipopituitarismo, 1312. Véase también Eje hipotálamo-hipófisis, insuficiencia,
complicaciones, 99
diagnóstico, auxiliares, 98-99

- Hipopituitarismo (*Cont.*)
diferencial, 99
etiología, 98
manifestaciones clínicas, 98
pronóstico, 99
tratamiento, 99
- Hipopnea, 882
- Hipopotasemia, 147, 162, **513**, **552**, 903-904, 1202
- Hipopotasémica, parálisis periódica, 123
- Hipoproteinemia, 583
- Hiporrexia, 1290
- Hipotalámica(s), disfunción, **1424**
excesiva secreción, **113**
hormonas, **98**
- Hipotalámico(s), gliomas, 154
síndrome, **192**
- Hipotálamo-hipófisis, eje. Véase Eje hipotálamo-hipófisis, insuficiencia.
sistema, activación. Véase Varón, pubertad.
- Hipotálamo-hipófisis-tiroides, eje, lesión, 129
- Hipertensión, 282, 418, **570**, 926, 1083
arterial, **51**
intracraneal, **708**
ortostática, **877**, 1113, 1516
- Hipotermia, 406, **914**, 926, 951, **1268**
- Hipótesis, comprobación, 4
- Hipotiroidismo, 129-134, 271, **513**, **670**, **729**, **796**, 1147, **1211**, 1312. Véase también Hipertensión, arterial, sistémica, secundaria.
avanzado, 901
bocioso, 130
complicaciones, 132-133
datos epidemiológicos, 129
definición, 129
demencia. Véase Demencia.
diagnóstico, auxiliares, 130-131
diferencial, 131-132
fisiopatología, 129-130
historia natural, 129
leve, 129
manifestaciones clínicas, 130
pronóstico, 134
tratamiento, 133-134
y anemia, 1230-1231
- Hipoventilación, alveolar, 908
crónica, **314**
- Hipoventilación-obesidad, síndrome, **911**
- Hipovolemia, **82**, 396, 793, 897, 907, 1060, **1228**, **1407**
- Hipovolémico, choque, 509, **916**, **946**. Véase también Choque, estado.
- Hipoxantina, 1166
- Hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa, deficiencia, **1167**
- Hipoxemia, **769**, **917**, 952, 1073, 1252
progresiva, 1127
- Hipoxia, **80**, 263, **708**, **912**, **1228**. Véase también Encefalopatía(s), metabólica.
cerebral, 1005
grave, 1228
prolongada, 1323
tisular, **908**
- Hipóxica/hipercápica, insuficiencia respiratoria aguda, 666
- Hipóxica/hipocápica o normocápica, insuficiencia respiratoria aguda, 666
- Hipóxico, daño cerebral, **791**
- Hirschprung, enfermedad, **514**
- Hirsutismo, 158, 1312
- His, haz, 367
bloqueo, 337
rama(s), 298, 367, 1499
derecha, 312
- Histamina(s), 471, **915**, 1060, 1322
actividad, 1261
receptores, 531
- Histerectomía, radical, 1460
vaginal, **1011**
- Histeria, **716**
- Histérico, globo, 517
- Histiocitomas fibrosos malignos, 1475
- Histiocitos, 1087
- Histiocitosis, **113**
maligna, **965**
X, **107**, **149**
- Histocompatibilidad, antígenos, 423, 1070
linfocitaria, antígeno, 882
- Histona-DNA, complejos, 439
- Histopatológica, lesión, **1008**
- Histoplasma capsulatum*, 1021, 1082, 1228, 1398
- Histoplasmosis, **674**, 685, 1030, 1082-1084.
Véase también Laringitis.
datos epidemiológicos y patogenia, 1082
definición, 1082
diagnóstico, 1083
diseminada, 1083
grave, 1083
hongos, 1228
manifestaciones clínicas, 1082-1083
tratamiento, 1083-1084
- HLA. Véase Humano, antígeno leucocitario.
- HMG-CoA reductasa, inhibidores. Véase Dislipidemias, tratamiento.
- Hodgkin, células lacunares, **1293**
enfermedad, **441**, **491**, **670**, 826, 962, **965**, 1262, 1292-1295, 1466
alteraciones hematológicas, 1293
clasificación(es), comparación, **1294**
histopatológica, 1293, **1293**
deficiencia inmunitaria, 1292
definición, 1292
diagnóstico y clasificación, 1293-1295
estadificación, Cotswold, clasificación, **1294**
etiología y patogenia, 1292
evolución y manifestaciones clínicas, 1292-1293
tratamiento y pronóstico, 1295
linfoma, **691**
- Hoehl y Yahr, clasificación, 749
- Holiday heart, síndrome, 926
- Holter, prueba, 804
sistema, 293
- Hombre rígido, síndrome, **43**
- Homeostasis, 793
- Hommans, signo, 371
- Homogéneas, células pequeñas, **1285**
- Homosexual(es), 891, 1013
actividad, 587
contacto, 1031
- Homosexualidad masculina, **1174**
- Homotaurine, derivados, **872**
- Hongos, **674**
infecciones, 969-970
peritoneales, 421
meningitis, 1027
- Hormona(s), **1322**
antidiurética, secreción inapropiada, 793
ectópicas, secreción, 1466
exógenas, ingestión, **157**
peptídicas, producción, **698**
- Hormonal(es), ejes, 843
hiperproducción, 145
- Hormonoterapia, 1447-1448
- Horner, síndrome, 603, 806, 807
- HOT, estudio, 249
- HSV, infección, 1052
- HSV-1, 1053
infección, 1054
- HSV-2, 1053
seroprevalencia, 1053
- Huddleson, reacción, 1001
- Hueso, biopsia, 1245
tumores primarios, 1140
- Huésped inmunocomprometido, principios de terapéutica antimicrobiana. Véase Paciente(s), inmunodeficientes, infecciones.
- Huffing, **874**
- Humana, gonadotropina coriónica, 151
fracción beta, 1477
- Humanidad. Véase Medicina, interna, humanismo.
- Humanismo. Véase Medicina, interna, humanismo.
- Humanitarias, sociedades, 19
- Humanitario, 19
- Humano. Véase Medicina, interna, humanismo.
antígeno leucocitario. Véase HLA.
- Humor, relajación alterada, **877**
trastornos, 838, 860, **861**
Clasificación Internacional de las Enfermedades, **839**
- Humoral, deficiencia, **638**
inmunidad, 204, 1212
inmunodeficiencia, 637
y celular, inmunodeficiencias, 1091
- Hundida(s), fractura(s), **790**, 791
- Hunt y Hess, escala, 818
hemorragia subaracnoidea, clasificación, 819
- Huntington, corea, **43**
enfermedad, **729**, 737, 1506. Véase también Demencia.
- Hurtle, células, 135
neoplasia, **117**
- Hypertension Optimal Treatment (HOT), estudio, 248
- Ibuprofén, 1163
dosis, **1492**
diaria, **1492**
vida media, **1492**
- Ictericia, 485-490, **488**, **584**, 614, 618, 1029, **1102**, 1240, 1251
clasificación, 486
fisiopatológica, **486**
definición, 485
diagnóstico, auxiliares, 487-490
estudio inicial del paciente, **488**
hepatocelular, **488**
historia clínica, 487
neonatal, **486**
posoperatoria, **486**
- Ictiosis, 1325
adquirida. Véase Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
- Ideación, comportamiento suicida, manejo, algoritmo, **863**
Suicida, Cuestionario para Investigar, 860
- Ideas suicidas, diagnóstico, cuestionario usado, **861**

- Idiopática, diabetes tipo 1, 39
hipercalcemia, **388**
litiasis calcica, 468
- Idiopático(s), síndrome hipereosinofílico, 1262
trastornos, **814**
- IgA, depósito, **434**
disminución, **68**
incremento, 1339
nefropatía, **389**
- IgE, 1336
mieloma, **1381**
- IgG, **1048**
anticardiolipina, **1223**
anticuerpo(s), 1050, 1063, 1085
formación, 1270
déficit intenso, 392
depósitos, 1337
granulares, 441
hipersensibilidad dependiente, 1327
índice, 756
niveles, 1019
- IgM, **1048**
anticardiolipina, **1223**
anticuerpo(s), 1046, 1050, 1063, 1085
depósito(s), **434**, 1337
positiva, prueba, 1063
- ileon, lesión, 544
terminal, 485
- IMC, 196. Véase también Masa, corporal, índice.
antecedentes, 188
- Impétigo, 1121
secundario, 1120
- Impotencia, **32**, **72**, **86**, **87**, 105, 788, 1279
- Impresiones dentales, toma, **1011**
- Inanición, 202, 660, 864
adaptación, **205**
- Inclusión, conjuntivitis, 1359
criterios, **1549**
- Incompetencia, 11
- Incompleta, precocidad isosexual. Véase Niña(s),
pubertad.
- Incontinencia, 788
- Incorporación, sesgo, 1535
- Índice Pronóstico Nutricional, 202
- Indiferenciada(o), carcinoma, **699**
esquizofrenia, 856
trastorno somatomorfo, **884**, 888
- Indinavir, absorción, **1039**
almacenamiento, **1039**
dosis recomendada, **1039**
efectos secundarios, **1039**
fármacos, interacción, **1039**
metabolismo, **1039**
nombre comercial, **1039**
presentación, **1039**
tratamiento, VIH, 1036
vida media en suero, **1039**
- Indometacina, **34**, 1171
dosis, **1492**
diaria, **1492**
vida media, **1492**
- Inestable, angina. Véase Cardiopatía(s), isquémica.
definición, 290
diagnóstico, 290-291
fisiopatología, 290
manifestaciones clínicas, 290
tratamiento, 291
- Inexplicada, pérdida fetal, **1223**
- Infancia, epilepsia, benigna, **770**
mioclónica, **770**
pielonefritis aguda, 464
- Infantil(es), catarata, 1366-1367
espasmos, **770**, 772
hemiplejía alternante, **710**
obesidad. Véase Obesidad.
vértigo paroxístico benigno, **710**
- Infarto(s), corticales, **1507**
no Q, 242, 290
- Infección, aguda, **1021**
control, 1066
ocurrencia temporal, 969
presencia, criterios utilizados para definir, **972**
tabla temporal, 968
tratamiento empírico, 1496
- Infecciones, 1467
generalizadas, **965**
glomerulonefritis, **434**
localizadas, **965**
mayor susceptibilidad, 397
médicas y quirúrgicas, características clínicas,
973
urinarias, tratamiento, algoritmo, 460
- Infecciosa, gastritis. Véase Gastritis,
diagnóstico, 529
mononucleosis, **38**
partícula proteínica. Véase Priones, enferme-
dades.
- Infeccioso(s), agentes, anemia hemolítica, **1241**
hemolisis, 1243
foco, 975
- Infectados, riñones atrofícos, 463
- Infeliz, colon. Véase Colon, irritable.
- Inferior, dolor lumbar, 1139
- Infertilidad, 98, 105
- Infiltración granulomatosa, biopsia, **1186**
- Infiltrado leucocitario mixto, **1185**
- Infiltrativo, adenocarcinoma difuso, 605
- Inflamación crónica, 1233
- Inflamatoria(s), células, 1198
enfermedad pélvica, **1021**
enteropatía, **561**
polirradiculopatía, **84**
- Influenza, **17**, 830
B, 834
virus, 1014, 1391, 1502
A y B, 654
- Informado, consentimiento, 13
- Infrarrenales e iliacos, aneurismas. Véase Aneu-
rismo(s), aórtico(s).
- Infratentoriales, hemorragias, 816-817
diagnóstico, 816
tratamiento, 816-817
lesiones, 740
- Ingesta inadecuada, 1514
- Ingestión dietética, disminución, 1234
- Inguinal, tina, características clínicas, **1125**
diagnóstico diferencial, **1125**
etiología, **1125**
tratamiento, **1125**
- Injerto, contra huésped, enfermedad, **486**, **487**
rechazo, 1242
- Inmaduros, blastos, **1285**
- Inmersión, hipotermia, 952
sofocación, 951
- Inmovilidad, periodos prolongados, **513**
- Inmunidad, celular y humoral, alteraciones.
Véase Paciente(s), inmunodeficien-
tes, infecciones.
nutricia, 1228
- Inmunitaria, depuración, 1060
- Inmunitarios, complejos, 435, **915**
- Inmunización, 664
- Inmunoblástico, linfoma difuso, **1300**
- Inmunocompetencia, 594
- Inmunodeficiencia adquirida, síndrome, 16, **199**,
212, 833. Véase también Inmuno-
deficiencia humana, virus, infec-
ción; SIDA.
manifestaciones clínicas, 1021-1032
desgaste, 1032
enfermedades gastrointestinales, 1028-
1030
mielopatías, 1028
neoplasias relacionadas, 1031-1032
sífilis, 1030-1031
sistema nervioso central, infecciones
oportunistas, 1026-1027
neoplasias relacionadas, 1031-1032
progresión. Véase Inmunodeficiencia huma-
na, virus, infección,
toxoplasmosis. Véase Toxoplasmosis.
- Inmunodeficiencia humana, virus, 679, 968.
Véase también VIH.
infección, 1012-1042, **1438**
asintomática, 1019-1020
datos epidemiológicos, 1012-1013
definición, 1012
diagnóstico, 1032-1034
etiología y patogenia, 1013-1018
historia natural, 1018-1019
profilaxis, 1041-1042
seroconversión, 1019
síndrome de inmunodeficiencia adquiri-
da, 1020-1032
tratamiento, 1035-1040
- Inmunodeficiencias, clasificación histopatológi-
ca, **1302**
- Inmunoeeliminación, 593
- Inmunofluorescencia, tinciones, 442
- Inmunogénico, desequilibrio, 544
- Inmunoglobulina(s), 182
A, 987
cadenas libres, 1305
depósito lineal, 442
dosis, **766**
máxima, **766**
efecto, **766**
G, 140
marcada, 1295
monoclonal, 1305
profilaxis pasiva, 1047
séricas, aumento, 1302
- Inmunológicamente, trombocitopenia inducida.
Véase Trombocitopenia.
- Inmunológico, estado, **1071**
- Inmunomanchado recombinante, análisis, 595,
595
- Inmunorradiométrico, ensayo, 114
- Inmunosupresión, grave, 1043
marcadores, 1033-1034
- Inmunosupresor, tratamiento, **916**
- Inmunosupresoras, enfermedades, **916**
- Inmunosupresores, uso, 1070
- Inmunotolerancia, 593
- INNSZ. Véase Instituto Nacional de la Nutrición
Salvador Zubirán.
criterios pronósticos, **570**
- Inoculación cutánea, micobacteriosis, **1078**
- Inotrópicos, 1489-1491
agentes, uso, 283
dopamina y dobutamina, 1491
- Insecticidas, **939**
intoxicación, **667**
- Insectos, picaduras, 1242
- Insolación, **916**

- Insomnio, 838, **1149**. Véase también Sueño, trastornos,
fatal familiar, 731. Véase también Priones, enfermedades.
- Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Véase INNSZ.
- Insuficiencia, cardíaca, congestiva, 275-285, 1244
calidad de vida, mejoría, 275
clasificación, 275-276
disfunción ventricular izquierda asintomática, 276-277
refractarios, pacientes, 283-285
sobrevida, prolongación, 275
trasplante cardíaco, 285
derecha, 1250
pacientes específicos, subgrupos, **276**
hepática, fase terminal, 488
signos, 488
renal, índice, **429**
respiratoria progresiva aguda, síndrome, 943, 957, 1127
- Insular(es), anticuerpos anticélulas, 40
carcinoma, **135**
- Insulina(s), 62, **88**, 585, **903**. Véase también Diabetes, mellitus, tratamiento,
abandono, **61**
acción, defectos genéticos, **43**
vigilancia, **59**
anticuerpos antirreceptor, **43**
aplicaciones múltiples, esquemas, **59**
aumento, **92**
basal, concentración, disminución, **50**
combinación de medicamentos, **60**
defectos genéticos, **37**
deficiencia, **37**
dosis, error, **61**
endógena, resistencia, 600
exógena, **35**, **37**, 64
administración, 39
factores de crecimientos semejantes, 1198
humana, 56
liberación, 1113
Lispro, **57**
minantes, **43**
posreceptor, defectos, 190
receptor, anticuerpos. Véase Endocrinos múltiples, síndromes.
resistencia, 40, 46, 190. Véanse también Endocrinos múltiples, síndromes; Hipertensión, arterial, sistémica, fisiopatología.
fármacos que disminuyen, 53-54
periférica, **262**, 264
síndrome, B, 166. Véase también Endocrinos múltiples, síndromes,
características, **35**
tratamiento, **53**
secreción, 42
defectuosa, 40
deficiente, 46
disminución, 44
fármacos que aumentan, 54-55
sérica, **37**
incremento, 42
síndrome de resistencia, 33
tipo(s). A, resistencia, **43**
características, **58**
tratamiento, indicaciones, **58**
- Insulinodependiente, diabetes mellitus. Véase Diabetes, mellitus, tipo 1.
- Insulinoterapia, **37**
- Insulitis, **38**, 39
- Intensiva, terapia, 1131
- Intenso, estrés físico, 37
- Interarritmoideo, pliegue, 1396
- Intercambio gaseoso, deterioro, 1323
- Intercrítica, gota. Véase Gota.
- Interdigital, prurito, **1125**
- Interés, disminución, **840**
- Interesfinteriano(s), absceso(s), 559, **561**
- Interferón, alfa, **34**, **43**, 598
beta-1, 759
gamma, 225, 423, 543, 601, 681, 1060, 1071, 1212
- Interleucina(s), concentraciones, 1033, 1034
Th-1, 543
- Interleucina-1, 916, 946, 961, 1113, 1157, 1198
niveles elevados, 375
producción, 416
celular, 1168
- Interleucina-2, 585, 1071, 1197
estimulación, 1201
niveles, 1213
- Interleucina-4, 225
- Interleucina-6, 108, 146, 1197, 1305, 1307
- Interleucina-8, 1198
- Interleucina-10, 225
- Interleucina-12, 543
- Intermitente, claudicación, **32**, **263**
fiebre, 962
- Interna, arteria carótida, 805
fístula arteriovenosa, 433
medicina. Véase Internista, medicina clínica.
- International, Headache Society, 707, 712, 715, 718
League Against Epilepsy, epilepsia y síndromes epilépticos, clasificación, 769
Normalized Ratio, 346
- Internista, educación, 7-8
medicina clínica, 5-8
tumor, 476
- Intersticial, líquido, 897
nefritis, **82**, **230**
crónica, **392**
- Intertrigo, **1125**
- Intervalo, P-P normal, 354
PR, 354, 358
alargamiento, 431
prolongación, 904
prolongado, 355
QRS, 358
QT, 903
acortamiento, 431
prolongación, 353, 1004
- Intervención quirúrgica, pacientes hipertensos. Véase Hipertensión, arterial, complicaciones especiales.
- Intestinal(es), alteraciones vasculares, 540
biopsia, 539
células mononucleares, 1029
cerebro, 511
enfermedad(es), **47**
inflamatoria, **921**
espasmo, 940
fase, 531
fibrosis, **911**
fístulas, 903
hipomotilidad, **944**
hormonas. Véase Secreción, hormonal ectópica, síndrome.
infarto, **920**
linfoma difuso, **538**
metaplasia, 527, 606
- obstrucción, 574, **916**, **1501**, **1513**
oclusiones, 1454
perforación, 1098, **1493**
proliferación bacteriana, **68**
tránsito, 539
ulceración, 988
- Intestino, alteraciones motoras, **538**
corto, síndrome, 210, **211**
delgado, asa centinela, 563
lesión parietal, **538**
resecciones, **538**
enfermedad vascular, 540-543
complicaciones y secuelas, 542
definición, 540
diagnóstico, auxiliares, 542
epidemiología, 541
factores de riesgo, 541
fisiopatología, 541-542
historia natural, 540-541
manifestaciones clínicas, 542
pronóstico, 541
tratamiento, 542-543
grueso, 485
- Íntima, desgarro, 335
engrosamiento, 225
hiperplasia fibrocelular, 382
hipertrofia, 225
proliferación celular. Véase Aterosclerosis, etiopatogenia.
- Intoxicaciones, 931-933
absorción del tóxico, medidas para limitar, 932
eliminación, medidas para facilitar, 932-933
importancia, 931-932
más frecuentes, antidotos, **933**
- Intraabdominales, abscesos, **965**
lesiones, **920**
tumores, 1472
- Intraarticular, aspiración, 1161
- Intracardiaco, absceso, 1007
- Intracelular(es), factores, **915**
líquido, 897
- Intracerebral, tumor, **729**
- Intracervical, neoplasia, 1457
- Intracraneal(es), calcificaciones, 1116
hematoma, **708**
hemorragia, **253**
hipertensión, **721**, 752-755, 1105
definición, 752-753
diagnóstico, auxiliares, 754
manifestaciones clínicas, 754
patogenia, 753
pronóstico, 755
tratamiento, 754-755, 793
infección, **708**
neoplasias, **708**
tumores, 753
- Intraespiniales, tumores, 1140
- Intrahepático(s), bloqueo venoso, 497
dilatados, conductos, **489**
- Intraluminal, hemorragia, 260
- Intramedulares, tumores, **779**, 787
- Intranquilo, sueño, 65
- Intrapericárdica, presión, 349
- Intrapleural, presión negativa, 632
incremento, **633**
- Intraquísticas, hemorragias, 452
- Intrarrenales, abscesos, 460
- Intrarretinianas, hemorragias, 1364
- Intratecal, punción, **708**
- Intratubular, cáncer, **1480**
- Intrauterinas, maniobras, 1430

- Intrauterino(s), colocación y retiro de dispositivos, **1011**
dispositivo, 1425, 1429
- Intravascular, hemólisis, 1276
obstrucción hepática, 497
- Intravenosa(o), urografía, 465
vasodilatador, 284
- Invasión muscular, miositis, 1106
- Invasiva, tiroiditis fibrosa. Véase Crónica(o), tiroiditis.
tratamiento, 122
- Invasor, carcinoma, 1457, **1458**
- Invertido, papiloma nasal, **1371**
- Investigación clínica, métodos, 1547
- Inyectable, anticoncepción hormonal, 1425
- Ionizantes, radiaciones, 1247
- Ipratropio, bromuro, 695
- Ipsarritmias. Véase Infantil(es), espasmos.
- Iridectomía periférica, 1363
- Iridociclitis. Véase Uveítis.
- Iris, 1355, 1361
- Iritis, **78**. Véase también Uveítis.
- Irritabilidad, 868, 929, 1105, **1387**
- Irritable, individuo, 550
intestino delgado, 550
- Irritación peritoneal, signos, **1433**
francos, **1434**
- Irritantes, inhalación, 660
- Islotes pancreáticos, infiltración linfocítica, **38**
- Isoceptorfirina, **1281**
- Isoinmunización, anemia hemolítica, **1241**. Véase también Anemia(s), hemolítica(s).
- Isoniazida, 572, 685, **933**, **1075**
dosis diaria, **687**
presentación, **687**
reacciones adversas, **687**
y etambutol, regímenes basados, 686
- Isoisorbida, dinitrato, 253, 280
- Isochora belli*, **538**, 970
tratamiento, 1030
- Isosporiosis crónica, **1021**
- Isótopos, renograma, 236
- Isovolemia, 901
- Isquemia, **68**, 1407
cerebrovascular aguda, **708**
crónica intestinal, **538**
daño tisular, 7277
digital paroxística, 1181
enfermedades vinculadas, tratamiento, 289
- Isquémica(o), cardiopatía, 8, 161, 265. Véase también Hipertensión, arterial, poblaciones especiales.
enfermedad vascular cerebral. Véase Vasculares), cerebral, enfermedad, aterotrombótico, infarto, 804-810
transitoria, isquemia, 803-804
penumbra, 802
túbulo, 428
- Itraconazol, 1025, 1083
- Ivermectina, dosis, 1120
- Izquierda, hipertrofia ventricular, 223, 247
presión auricular, 301
- Jacksonianas, crisis, 779
- Janeway, lesiones, **1009**
- Jauvert, signo, 922
- JC, virus, 833, 1027
- Jeringas y drogas, uso, 587
- Jet-Lag, 882
- Job, síndrome, 1262
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI), 218, 238
- Jolly, prueba, 765
- Jóvenes, madurez, diabetes de inicio, 44
- Juicio, clínico, 1523
deterioro, 868, 876
- Justicia, principio. Véase Medicina, interna, ética.
- Kala-azar, 1109, 1110
- Kallmann, síndrome, 149
- Kanamicina, dosis diaria, **688**
presentación, **688**
reacciones adversas, **688**
- Kaplan-Meier, curva(s), 1546
supervivencia, 1545
- Kaposi, sarcoma, 140, 833, **1021**, 1025, 1029, 1031, **1129**, 1350-1351, 1476
datos epidemiológicos, 1350
definición y evolución natural, 1350
diagnóstico, 1351
etiología, 1350
manifestaciones clínicas, 1350-1351
comparación, **1476**
tratamiento, 1351
- Karnofsky, índice, 1082
- Kartagener, síndrome, **1391**
- Katz o Barthel, índice, **1488**
- Kawasaki, enfermedad, 332, **1010**, 1183
síndrome, 1051
- Keith-Wagener-Flag, clasificación, **238**
- Kerley, líneas B, 302, 305
- Kernig, signo, 824, 828
- Ketanserina, **492**, 493
- Ketoconazol, **165**
tratamiento, 1029
- Ketoprofén, **933**
- Kiesselbach, plexo, 1371
- Kinella*, **1009**
- Klebsiella*, 329, 563
pneumoniae, 631, 641, **642**
rhinoscleromatis, infección, 1397
- Klinefelter, síndrome, **43**, 150, 151, **157**
- Knodel, puntuación, 592
- Koebner, fenómeno, 1340
- Kóerning y Brudzinsky, signos menígeos, 818
- KOH, solución, 1085
- Kohlmeler-Degos, enfermedad, **496**
- Korotkoff, ruidos, 899
- Korsakoff, síndrome, 736, **869**, 870
- Kovaçs, escala, 477
- Krebs, ciclo, 61, 63, 417, 943, 1112
- Krukenberg, tumor, 607, 1420, **1452**, 1455
- Küpfner, células, 987
- Kussmaul, respiración, 62, 906
- Kveim, prueba, 1317
- Kwashiorkor, 204. Véase también Paciente(s), hospitalizado, desnutrición, diagnóstico, criterios mínimos, **203**
y marasmo, comparación, **203**
- Laberínticos, traumatismos, 720, **720**
- Laberintitis aguda no supurativa, 1382-1384
definición, 1382
diagnóstico, 1383
diferencial, 1383
etiología, 1382
- fisiopatología, 1383
tratamiento, 1383-1384
- Laberintopatías virales, 720
- Labetalol, **808**, 1005
clorhidrato, 253
intravenoso, **1411**
- Labios, palidez, 941
- Laboratorio, pruebas, 4
- Lactacidemia, **1407**
- Lactancia, **48**, 1419
ausencia, **1443**
epilepsia mioclónica, **770**
benigna, **770**
- Lactantes, dieta, 1237
- Lactato, **498**
concentraciones elevadas, 907
elevación, **917**
menor consumo, 67
producción, aumento, 67
Ringer, 950
- Láctica, acidosis, **54**, **58**, 61, 66-68, **907**, 907-908
cetoacidosis diabética, diferencia, **67**
clasificación, **908**
y fisiopatología, 67
definición, 66-67
factores de riesgo, **68**
tratamiento, 67-68
deshidrogenasa, **498**, **569**, 633, **635**, 1408
Lactobacillus anaerobias, **1431**
- Lactoferrina, 1228
- Lacunar, infarto cerebral, **800**, **804**. Véase también Vascular(es), cerebral, enfermedad, causas, 812
cuadro clínico, 812
definición, 811
diagnóstico, 812-813
auxiliares, 812
tratamiento, 813
- Lagrimal, conductos, 1357
- Lagrimo, 1355
disminución, **877**
- Laki-lorand, factor, **1272**
- Lámina propia, 480, 531
- Lamivudina (3TC), biodisponibilidad oral, **1037**
dosis recomendada, **1037**
efectos colaterales, **1037**
excreción, **1037**
nombre comercial, **1037**
vida media, intracelular, **1037**
sérica, **1037**
- Landau-Keffner, síndrome, **770**
- Langerhans, islotes, 39, 579
- Langhans, células gigantes tipo, **1071**
- Lansoprazol, **536**
- Lanugo, **865**
- Laparotomía, 608, **1294**
exploradora, 510, 576
- Laplace, ley, 309
- Larga evolución, angina inestable, 291
- Laringe, 1077
cáncer, 1399-1401
clasificación, 1400
complicaciones y secuelas, 1401
datos epidemiológicos, 1399
diagnóstico, 1400
diferencial, 1400
manifestaciones clínicas, 1399
pronóstico, 1399
riesgo, factores, 1400
tratamiento, 1400-1401

Laringe (Cont.)

- escleroma. Véase Laringitis, definición, 1397
- manifestaciones clínicas, 1397
- tratamiento, 1397
- lesiones benignas, 1400
- tumores, 137
- malignos, 1399
- Laríngea, incompetencia, **957**
- Laringectomía, parcial, 1401
- total, 1401
- Laríngeo, edema, 1323, 1396
- Laringitis, 519, 653, 1394-1398
 - blastomicosis, 1398
 - definición y etiología, 1398
 - manifestaciones clínicas, 1398
 - candidiasis, 1398
 - definición, 1394
 - diftrérica, 1397-1398
 - epiglotitis aguda, 1394-1395
 - adulto, supraglotitis, 1395
 - manifestaciones clínicas, 1394-1395
 - tratamiento, 1395
 - histoplasmosis, 1398
 - larínge, escleroma, 1397
 - definición, 1397
 - manifestaciones clínicas, 1397
 - tratamiento, 1397
 - laringotraqueobronquitis aguda, 1395-1396
 - manifestaciones clínicas, 1395-1396
 - tratamiento, 1396
 - lepromatosa, 1397
 - sifilítica, 1396-1397
 - definición y etiología, 1396
 - diagnóstico, 1397
 - manifestaciones clínicas, 1397
 - tratamiento, 1397
 - tuberculosa, 1396
 - diagnóstico, 1396
 - manifestaciones clínicas, 1396
 - pronóstico, 1396
 - tratamiento, 1396
- Laringospasmo, **910, 952**
- Laringotraqueobronquitis aguda. Véase Laringitis.
 - manifestaciones clínicas, 1395-1396
 - tratamiento, 1396
- Larva migratoria, 1261
- Láser, 506
- Lasségue, contralateral, prueba, 1152
- ipsolateral, prueba, 1152
- prueba, 1141
- signo, 1140
- Látex, aglutinación, **1081**
- Latón, aleaciones, **939**
- Laurence-Moon, síndrome, **149**
- Laurence-Moon-Biedl, síndrome, **43**
- Lavado vesical, 456
- Lawton, índice, **1488**
- Laxantes, **553, 553, 865**
- abuso, **513**
- Leche, calcica, bilis, 563
- intolerancia, **539**
- y alcalinos, síndrome, 404, 909
- Lecitina, aciltransferasa, pérdida, 396
- Lecitina-colesterol, aciltransferasa, 270
- Legg-Perthes, enfermedad, 132
- Legionella pneumoniae*, 648
- Leiomiomas, 604, 611
- Leiomiomatosis, **496**
- Leiomiomasarcomas, 604, 1475

Leishmania. Véase Leishmaniasis.

- aethiopica*, 1109
- braziliensis*, 1109
- chagasi*, 1109
- donovani*, 1108
- major*, 1109
- mexicana*, 1109
- panamensis*, 1109
- trópica*, 1109
- Leishmaniasis, 1108-1111, 1242
 - agente causal, 1109
 - cutánea diseminada, 1110
 - datos epidemiológicos y etiología, 1108-1109
 - definición, 1108
 - diagnóstico, 1110
 - inmunología, 1109
 - manifestaciones clínicas, 1109-1110
 - mucocutánea, 1110
 - tratamiento, 1110-1111
 - visceral, 1110
- Lenguaje, alteraciones, **936**
- audiometría, **1375**
- desorganizado, **855**
- Lennert, linfoma, **1299**
- Lenox Gastaut, síndrome, **770**
- Lentigo maligno, 1345
- Lepra, **441, 796, 1119**
 - lepromatosa, 1317
- Leprechaunismo, **43**
- Lepromatosa, laringitis. Véase Laringitis.
- Leptospira*, 562
- Leptospirosis, 1064
- Lesch-Nyhan, síndrome, **1167**
- Lesiones pulmonares cavitadas, causas infecciosas, **674**
- Letargia, **936, 943**
- Leucemia(s), **491, 561**
 - aguda(s), 1284-1288
 - clasificación, 1284-1285
 - definición, 1284
 - diagnóstico, 1286-1287
 - etiología, 1284
 - manifestaciones clínicas y alteraciones hematológicas, 1285-1286
 - metodología diagnóstica, 1286
 - patogenia, 1284
 - tratamiento, 1287-1288
 - urgencias, 1287
 - crónica(s), 1257, 1288-1291
 - definición, 1288
 - granulocítica, 1290-1291
 - definición, 1290
 - etiología y fisiopatogenia, 1290
 - manifestaciones clínicas y características hematológicas, 1290-1291
 - tratamiento y pronóstico, 1291
 - linfocítica, 1288-1290
 - definición, 1288
 - manifestaciones clínicas y diagnóstico, 1289
 - patogenia y etiología, 1288-1289
 - pronóstico, 1289-1290
 - tratamiento, 1289
 - exposición ambiental, 1284
 - granulocítica, 1250
 - crónica, **1286**
 - linfoblástica, aguda, clasificación, **1285**
 - cuenta, 1285
 - linfocítica, aguda, antígeno común, **1286**
 - crónica, estadios y pronóstico, **1290**
 - mieloblástica aguda, clasificación, **1285**
 - mielomonocítica aguda, **392**
 - precélula B, **1286**

- Leucémicas, infiltraciones, **670**
- Leucémicos, blastos, 1287
- Leucocitaria, cuenta, **642**
 - disfunción, 404-405
 - fosfatasa alcalina, **1252**
- Leucocitoclástica, vasculitis, **1189**
- Leucocitos, **1103**
 - cuenta, 1063, 1073
 - disminución, 1284
 - humanos, antígeno, 35, **37**
 - mononucleares, 1051
 - polimorfonucleares, **635, 915, 1087**
 - infiltración, 583
- Leucocitosis, **569, 570, 914, 944, 1255-1257**
 - causas, **1256**
 - definición, 1255-1256
 - diagnóstico, algoritmo, 7256
 - etiología, 1257
 - fisiopatología, 1256-1257
- Leucocituria, 1202
- Leucoencefalitis, 830
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva. 830. 833, 1027
- Leucopenia, **914, 972, 1205, 1229, 1244, 1252, 1258-1260**
 - definición, 1258
 - diagnóstico, 1259
 - algoritmo, 1260
 - auxiliares, 1259
 - etiología, 1259
 - patogenia, 1258-1259
 - tratamiento, 1259-1260
- Leucoplasia vellosa oral, **1021**
- Leucospermia, 1068
- Leucotrienos, 693, **915**
- Levaduras, infecciones, **1126**
 - onicomicosis, **1125**
- Leve(s), dolor abdominal, 457
- estados maniáticos, 736
- obstrucción valvular, 301
- preeclampsia. Véase Preeclampsia-eclampsia.
- Leveen, derivación, **1276**
- Levodopa, 749
- Levotiroxina, 133, 138, **165**
 - administración, 134
 - dosis, 133
- Lewy, cuerpos, 748
- Leydig, células, 473
 - tumor(es), 152, **153, 157**
 - y Sertoli, células, 1477
- Lhermitte, signo, 757
- Libido, disminución, 140
- pérdida, 105, 1279
- Libres, radicales, **262**
- Liddle, síndrome, **230, 452**
- Lidocaína, 297, **362, 767, 1499**
- Liendres, 1122
- Lienzo húmedo, signo, 899
- Li-Fraumeni, síndrome, 697, 1472
- Ligamento(s), cruzados, anteriores, desgano. 1177
 - posteriores, desgarras, 1177
 - desgarras, 1177
 - laterales, desgarras, 1177
 - ruptura total, 1177
- Lindano, 1123, **1245**
- Lineales, fracturas, **790**
- Linfadenitis cervical dolorosa, 1385
- Linfadenopatía, **112, 1050**
- generalizada persistente, 1019, **1021**
 - masiva, histiocitosis de senos, **1302, 1303**

- Linfangiectasia, intestinal, **538**
 peritoneal, **496**
 Linfangiografía, 1478
 Linfangitis, 1120
 Linfática, obstrucción, **538**
 Linfáticos, ganglios, 1017, 1400, **1446**
 Linfoblástica(o), leucemia. Véase Leucemia(s), aguda(s).
 tratamiento, 1287
 Linfoma difuso, **1300**
 LinfoblastosCD4+, 1017
 Linfocinas, **961**
 Linfocítica(o), crónica, leucemia. Véase Leucemia(s), crónica(s).
 definición, 1288
 manifestaciones clínicas y diagnóstico, 1289
 patogenia y etiología, 1288-1289
 pronóstico, 1289-1290
 tratamiento, 1289
 Tiroiditis. Véase Crónica(o), tiroiditis.
 etiología y patogenia, 121
 laboratorio, datos, 121
 manifestaciones clínicas, 121
 tratamiento, 121
 Depleción, **1294**
 Infiltración, 121
 Linfoma difuso, **1300**
 Tiroiditis subaguda. Véase Subaguda, tiroiditis.
 etiología, 120
 evolución y pronóstico, 121
 laboratorio, datos, 120-121
 manifestaciones clínicas, 120
 tratamiento, 121
 Linfocito(s), 635, **1071**, **1290**
 B, 182, 1028, 1049, 1202
 activados, 1292
 CD4/TH1, 756
 CD4+, 1020
 cifra total, 1021
 determinación, 1033
 CD8+, 1018
 depleción, **1293**
 enfermedad clásica rica, **1294**
 humanos, 1033
 infiltrado perivascular, 1120
 maduros, 1289
 N, proliferación, 1288
 producción y acumulación, 1288
 proinflamatorios, 756
 Q, 1303
 T, 181, 375, 546, 681, 1014, 1070, 1148, 1201
 citotóxicos, 1018, 1210
 inmunidad mediada, **68**
 producción, 1216
 proliferación, 1288
 anormal, 1303
 regulación anormal, 1324
 Linfocitosis, absoluta, 1289
 atípica, 1049
 Linfoides, células, 1296
 Linfoma(s), **487**, **561**, 966, 1031-1032, **1482**
 células, grandes, 1298
 pequeñas, **1297**
 compuesto, **1298**
 difuso, **1297**
 mixto, **1297**
 folicular, **1297**
 gástrico no Hodgkin, 527
 intrínseco, células largas, **1297**
 maligno, **1297**
 sin clasificación, **1298**
 mediastínico, **1297**
 no Hodgkin, 604, 608, **965**, **1021**, **1129**, 1250, **1250**, 1296-1301
 clasificación, BNLI, **1297**
 definición, 1296
 diagnóstico, 1296-1298
 manifestaciones clínicas y auxiliares de diagnóstico, 1298-1300
 riesgo, factores, 1296
 tratamiento, 1300-1301
 Linfomatoide, granulomatosis, **1302**, 1303
 Linfopenia, **1205**, 1260
 Linfoplasmatocito, linfoma difuso, **1300**
 Linfoproliferativos, trastornos, 1301-1304
 definición, 1301
 diagnóstico diferencial, 1304
 fisiopatología, 1302-1304
 cadenas gamma, enfermedad, 1303
 disproteíemia, linfadenopatía, 1303
 granulomatosis linfomatoide, 1303
 hiperplasia linfática de Nódulos gigante, 1303
 linfadenopatía masiva, histiocitosis de senos, 1303
 ojo, proliferaciones linfoides anexas, 1304
 inmunodeficiencias, 1301-1302
 adquiridas, 1302
 hereditarias, 1301-1302
 iatrogénicas, 1302
 tratamiento, 1304
 Linfoma nodular prolinfocítico, **1300**
 Linfotóxica, 1060
 Linfotrópico, virus, 1047
 Linitis plástica, 605
 Liotironina sódica, 133
 Lipasa, lipoproteínica, actividad, 270
 deficiencia, **269**
 sérica, 574, 576
 Lípido(s), 406, 801, 975
 A, **961**
 depósito, enfermedad, 1233
 peroxidación, **262**
 trastorno. Véase Diabetes, mellitus, complicaciones, crónicas.
 Lipodistrofias, 1312
 Lipoidea, nefrosis, 394
 Lipídica, necrobiosis, **70**
 Lipólisis, **41**
 aumento, 50
 elevación, 61
 Lipoma, **779**
 Lipomastia, 156
 Lipopolisacáridos, **961**
 Lipoproteína-a. Véase Aterosclerosis, factores de riesgo.
 Lipoproteínas, alfa, **268**
 beta, **268**
 clasificación, **268**
 prebeta, **268**
 zona de transporte, 267
 Lipoproteínica, enzima lipasa, 267
 Liposarcomas, 1475
 Liquefación, 517, 1325
 Liquefoides, erupciones, 1338
 Líquido(s), amniótico, embolia, **1276**
 articular, tinción de Gram, 1175
 cefalorraquídeo, alteraciones inespecíficas, 1062
 corporales, acidez, 905
 déficit, **569**
 extracelular, contracción, 897
 exceso, 277
 pH, disminución, 1166
 isotónicos, reanimación, 950
 pérdida intestinal, **426**
 pleural, deshidrogenasa láctica, 633
 estudio, 635-636
 proteínas, 633, **634**
 restricción, 500
 sinovial, aspiración, 1138
 cultivo, 1175
 examen, 1160
 Lisérgico, ácido, **858**
 Lisina, 74
 Lisosómicas intracelulares, grandes inclusiones, 1302
 Lispro, 58
 acción, **58**
 duración, **58**
 efecto máximo, tiempo, **58**
 inicio, **58**
 Listeria, 969
 meningitis, 826
 monocytogenes, 823, 969
 infecciones, 424
 Listeriosis, **1021**
 Literatura, artículos clínicos relevantes. Véase Evidencia(s), medicina.
 Litiasis, **388**, **399**
 biliar, 566-568, 578
 definición y datos epidemiológicos, 566
 diagnóstico, auxiliares, 567
 manifestaciones clínicas, 566-567
 patogenia, 566
 tratamiento, 567-568
 renal, 468-470
 cálculos, tipos, 468-469
 diagnóstico, 469
 manifestaciones clínicas, 469
 patogenia, 468
 tratamiento, 469-470
 ureteral, **921**
 Litio, **767**, 846-847, **933**
 enfermos tratados, suicidios consumados, **846**
 Litotripsia, 582
 Livedo reticularis, **1185**, 1223
 Llenado cardíaco, presiones, 283
 Lobar(es), atrofia, 730
 hemorragias, 815-816
 Lobectomía, 616, 700
 Lóbulo inferior, tuberculosis, 684
 Localizado, dolor óseo, **1161**
 Locomotora, incapacidad, 1155
 Loeffler, síndrome, 1262, 1262
 Loin-Pain, síndrome, **388**
 Lomustina, 702
 Loperamida, dosis letal, **937**
 Lorazepam, **938**, **1511**
 Losartán, **492**
 Lowéstein-Jensen, agar-huevo, 1073-1074
 Lumbalgia, 887, 1139-1143, 1151
 crónica, 1143
 diagnóstico, 1141-1142
 auxiliares, 1142-1143
 etiología y fisiopatología, 1139-1141
 inflamatoria, 1194
 tratamiento, 1143
 Lumbar(es), dolor, 788
 enfermedad, 1141
 punción(es), 746, 1027, 1140
 raíces nerviosas, 1142
 traumatismos, 237

- Luna, llena, facies, 143, 146
miel, periodo, 37, 39
Lúpica(o), anticoagulante, **1274**
nefropatía, 422
Lupus eritematoso, **496, 634, 965**
generalizado, 347, 434, **438, 508, 579, 1161, 1181, 1201-1207, 1313**
actividad, periodos, 1205
clasificación, 1204
criterios, **1205**
definición, 1201
diagnóstico diferencial, 1205
embarazo, 1204
etiología y patogenia, 1201-1202
fármacos, inducido, 1204
manifestaciones clínicas, 1202-1204
mielofibrosis vinculada, 1232
pronóstico, 1207
secundario, 394
tratamiento, 1206-1207
farmacológico, 1206-1207
medidas generales, 1206
Lupus vulgaris, **1078**
Luren, clasificación, 605
Luteinizante, hormona, **97, 109, 148, 154, 164, 1415**
estimulación, 474
hormona liberadora, producción hipotalámica, 232
Luz, microscopia, **1482**
ultravioleta, exposición, 1335
Lyell, síndrome, 1329
Lyme, enfermedad, **796, 830, 1144, 1146**
- Machado, reacción, 342
Macroadenoma(s), 105, 785
Macroangiopatía. Véase Diabetes, mellitus, complicaciones, crónicas.
Macrocitosis, 1229
Macrófagos, 375
activación, 1066
aumento de capacitación, **75**
replicación, 7075
Macrólidos, 690
Macronodular, cirrosis, **599**
Macroovalocitos, 1266
Macrosomía, **91**
Mácula(s), edema, **79**
ulcerativas, 1311
Macular, edema, **77**
erupción, 1107
Maculopapular, erupción, 1302, 1337
Madera, vientre, 922
Magnesio, 503, 906, 1494
antiácidos, 1236
sulfato, 695, 1375, **1411**
suplementos, **53**
Magnética, resonancia, 780
Malabsorción, 578
intestinal, síndrome, metodología de estudio, 539
síndrome, 164, 1090
Malacoplaquia, 461
Maleolar, edema, 302
Maligna, otitis externa, **69**
Maligno(s), linfoma, **135**
procesos neoplásicos, 1465
tumor(es), **180, 1466**
Mallory, cuerpos hialinos, 621
Mallory-Weiss, desgarras, 506
síndrome, 501, 932
- MALT, linfomas, 535
Mama, cáncer, 1426, 1442-1449, 1470, 1472
clasificación, 1446
complicaciones, 1444
datos epidemiológicos, 1442-1443
detección, recomendaciones, **1445**
diagnóstico, 1444
auxiliares, 1444-1445
etapas, clasificación clínica, **1447**
etiología, 1443
factores de riesgo, **1443**
grado nuclear, clasificación, **1446**
histopatología, 1445
manifestaciones clínicas, 1443-1444
metástasis, frecuencia, **1446**
pronóstico, 1448-1449
riesgo, factores, 1443
tratamiento, 1446-1448
carcinoma(s), 161, 1314
Mamario, cáncer, 16
estroma, 156
Mamas masculinas, lipomas, 156
Mamografía, 1481
Mamosomatotrópicos, **786**
Maniaco, episodio, **838, 839, 840-841**
Manitol, administración, 418
uso, 430
Mano(s), articulaciones, artritis, **1200**
dedos, cianosis, 1181
palidez, 1181
rubor, 1181
edema, **1217**
palmas, tina, características clínicas, **1125**
diagnóstico diferencial, **1125**
etiología, **1125**
tratamiento, **1125**
piel, infección, 1054
temblores, 930
y rodillas, osteoartritis, 1155
Manometría, 514, 577
Marasmo, 204. Véase también Paciente(s), hospitalizado, desnutrición,
diagnóstico, criterios mínimos, **203**
Marcapaso(s), 341
cardíaco, **1010**
colocación, **1011**
empleo, 1499
Marcha, alteraciones, 816
Mareo, **849**
Marfan, síndrome, 332, 335
María José, hermana, Nódulo, 607
Marihuana, **858**
efectos clínicos, **877**
farmacocinética, **876**
intoxicación. Véase Farmacodependencia.
aguda, 876
diagnóstico, 876
fisiopatología, 875-876
manifestaciones clínicas, 876
tratamiento, 876
Mary Walker, prueba, 765
Masa, abdominal palpable, 1473
celular, depleción, **1513**
corporal, índice, 31, **186, 187, 198**. Véanse
también IMC; Obesidad,
eritrocítica, aumentada, 1253
disminuida, 1253
hepática, disminución, **1490**
muscular, disminución, 44
ósea, disminución, 169
pélvica, presencia, **552**
ventricular izquierda, 322
- Masculina, tuberculosis genital. Viaje Tuberculosis, genitourinaria,
manifestaciones clínicas y patogenia. 1068-1069
Masiva, proteinuria, 394
transfusión, **1276**
Masoquismo sexual, 893
Masson, tinción tricrómica, 440
Mastocitosis sistémica, **538**
Mastografía, 1444
basal, **1445**
Mastoiditis, 823
Masturbación, 718
Matriz, cartilaginosa, alteración, 1156, 1157
mesangial, aumento, **82**
Matutina, rigidez, **1160**
articular, 1198, **1200**
Mayor, episodio depresivo, 838-840
talasemia, 7257
trastorno depresivo, **838, 841**
traumatismo, 211
McArdle, enfermedad, **1211**
McCune-Albright, síndrome, 155
MDM2, gen, 1289
Mecánica(o), reflujo, **1514**
ventilación, 954
Mecanismos inmunitarios, alteración, 1088
Meckel, divertículo, **920, 922, 1238**
Media(s), arteria cerebral, 805-806
lunas, glomerulonefritis idiopática, 443
presión arterial, 245
Mediastínica, masa, **1286**
Mediastino, carcinoma, 161
Mediastinoscopia, **703**
Médica(s), decisiones, 26
futilidad, 12
infección, **973**
práctica, 9
Medicamento(s), acción irritante, 525
dosis exacta, 449
enfermedades secundarias, 1341
erupción fija, 1337
Medicamentosa, catarata, 1367
Medicina, actual, costo, 25
concepto, 5-6
física y rehabilitación, 1515-1516
definición e importancia, 1515
indicaciones, 1516
profilaxis, 1515-1516
interna, campo, 7
Consejo Mexicano, 7
definición, 6-7
desarrollo, 6
ética, 9-14
futuro, 8
humanismo, 18-20
preventiva. Véase Preventiva, medicina.
Medición, 1538-1539. Véase también Medición,
y normalidad,
acto, 1521, 7527
atributos, 1521-1522, **1522, 1523**
definición, 1521
error y sesgo, 1522
escalas, **1524**
índices clinimétricos, 1522-1523
y normalidad, 1521-1526
Médico-paciente, relación. Véase Medicina, interna, ética.
Medicopsiquiátricos, trastornos del dormir. Véase Sueño, trastornos.
Medida resumida, 7527

- Medio, oído, **1374**
 volumen, corpuscular, **1235**
 globular, **1236**
- Médula, espinal, astas anteriores, **760**
 compresión, **477**
 lesiones, **667**
 parénquima, **787**
 tumores. Véase Sistema, nervioso central, neoplasias.
 normoblástica, **1235**
 ósea, alogénico, trasplante, **1287**
 anomalías, **1228**
 aspiración, biopsia, **1074**
 aspirado, **1252**
 biopsia, **703, 1074**, **1231**, **1259**, **1285**, **1300**
 células pluripotenciales, **1244**
 clona celular hematógena, proliferación, **1284**
 cultivo, **988**
 daño, **1227**
 enfermedades malignas, **1288**
 eosinófilos, liberación, **1260**
 estudio, **1289**
 fibrosis, ausencia, **1264**
 hierro, evaluación, **1239**
 tinción positiva, **1264**
 hiper celular, **1289**
 hiperplasia compensatoria, **1252**
 infiltración, **1268**
 neutrófilos, maduración defectuosa, **1259**
 normocelular, **1289**
 plasmocitosis, **1305**
 supresión, **423**
 trasplante, **211-212**, **969**, **1300**, **1448**
 tumores, **170**
 renal, hiperosmolalidad, **454**
 suprarrenal autóloga, trasplante, **750**
- Medular, carcinoma, **135**
 compresión, **1077**
- Meduloblastoma, **779**
- Medulolipina-1, **228**
- Medulolipina-2, **228**
- Megacariocitos, disminuidos, **1267**
 maduración defectuosa, **1268**
 producción, factores que disminuyen, **1268**
- Megacolon, **514**
 tóxico, **921**, **1099**
- Megaensayos clínicos controlados, **1550**
- Megaloblástica, crisis, **1241**
- Megaloblastosis, **423**
- Megarrecto, **514**
- Megestrol, **1032**
- Meglumina, antimonio, **1110**
- Meibomio, glándulas, **1358**
- Meigs, síndrome, **495**, **634**, **1455**
- Melanocitos, **1344**
- Melanoderma apizarrada. Véase Enfermedades), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
- Melanoma, **1344-1346**, **1482**
 datos epidemiológicos, **1344-1345**
 definición, **1344**
 diagnóstico, **1345**
 extensivo superficial, **1345**
 lentiginoso, **1345**
 lentigo maligno, **1345**
 manifestaciones clínicas, **1345**
 nodular, **1345**
 profilaxis, **1346**
 pronóstico, **1345**
 riesgo, factores, **1345**
 tratamiento, **1345-1346**
- Melanosis, **496**
- Melatonina, tratamiento, **783**
- Melena, **529**, **1029**
- Melioidosis, **674**
- Membrana, ataque, complejo, **1208**
 basal, engrosamiento, **73**
 glomerular, anticuerpos, **434**
 peritoneal, variaciones, **497**
 postsináptica, receptores, **760**
 timpánica, alteraciones, **1388**
- Membranoproliferativa, glomerulonefritis, **389**
- Memoria, alteraciones, **1150**
 déficit, **1505**
 deterioro, **1505**, **1506**
 disminución, **728**
 implícita, **735**
 laboral, **735**
 manifiesta, **735**
 pérdida, **832**
 trastornos, **735-738**, **778**
 definición, **735**
 evaluación, **737-738**
 tipos, **735**
- Menarquia, **153**
 temprana, **1443**
- Mendelson, síndrome, **651**
- Menetrier, enfermedad, **607**
- Ménière, enfermedad, **720**, **721**, **1374**, **1377**, **1383**
- Menígea(o), irritación, **707**
 síndrome, **828**, **1105**
- Meninges, **1077**
 inflamación bacteriana, **823**
- Meningioma(s), **778**, **779**, **784-785**
 resonancia magnética nuclear, **781**
 simple, **782**
- Meningitis, **154**, **743**, **989**
 aséptica, **1019**, **1025-1026**, **1062**, **1192**
 bacteriana, **823-826**
 causas, **823-824**
 datos epidemiológicos, **823**
 definición, **823**
 diagnóstico, auxiliares, **825**
 diferencial, **825-826**
 fisiopatología, **824**
 manifestaciones clínicas, **824-825**
 profilaxis, **826**
 tratamiento, **826**
 maligna, **729**
 subaguda, **1079**
 tuberculosa, **827-828**
 datos epidemiológicos, **827**
 definición, **827**
 diagnóstico, auxiliares, **828**
 bacteriológicos, **828**
 manifestaciones clínicas, **828**
 patogenia, **827-828**
 tratamiento, **828**
 viral aguda, **830**
- Meningoceles, **513**
- Meningococo, **17**
- Meningoencefalitis, **753**, **858**
 viral, **829-834**
 agentes causales, **829**
 meningitis, **830-831**
 definición, **830**
 diagnóstico diferencial, **831**
 manifestaciones clínicas, **830-831**
 tratamiento, **831**
- Menisco, desgarrado, **1177**
 signo, **635**
- Menopausia, **1067**, **1415-1418**, **1419**
 definición, **1415**
 evolución, **1415**
 manifestaciones clínicas, **1416-1417**
 cardiovascular, **1416**
 genitourinario, **1416**
 musculoesquelético, **1416**
 piel, **1416**
 sangre, **1417**
 sistema nervioso, **1416-1417**
 reemplazo, hormonoterapia, contraindicaciones, **1418**
 silente, **1416**
 tratamiento, **1417-1418**
 hormonoterapia, **1417-1418**
- Menstruación, **1174**, **1234**, **1418**, **1423**
 anormal, **1237**
- Menstrual, sangrado, **1426**
 último periodo, **1415**
- Mental(es), alteración(es), **327**, **649**, **917**
 trastornos, **881**, **1105**
- Mente dividida, **854**
- Mentón, sicosis, **1320**
- Meperidina, dosis letal, **937**
- Meprobamato, **935**
- 6-Mercaptopurina, **448**, **1291**
- Mercurio, **796**
- Mesangiales, alteraciones, **1203**
- Mesencéfalo fetal, trasplante alogénico, **750**
- Mesenquimatoso, tejido, **1472**
- Mesentérica, enfermedad vascular, **266**
 oclusión vascular, **920**
- Mesodermo primitivo, **1472**
- Mesotelioma(s), **1476**
 primario, **496**
- Mesulam, síndrome, **725**
- Metaanálisis, indicaciones, **1548**
 plan, **1549**
 problemas, **1550**
 procedimiento, **1547-1549**
 análisis, **1548-1549**
 indicaciones, **1547-1548**
 protocolo, **1548**
 resultado, **1550**
 ventajas, **1551**
- Metabólicas, alteraciones, **406**, **570**. Véase también Diabetes, mellitus, complicaciones, crónicas,
 carbohidratos, **406**
 lípidos, **406**
 polioles, vía, activación, **74-76**
 proteínas, **406**
 glucosilación, **73-74**
 cataratas, **1367**
- Metabólico, estrés, **210**
 síndrome, **46**
- Metadona, dosis letal, **937**
- Metafisaria, disostosis, **168**
- Metálico, sabor, **54**, **940**
- Metamala, **935**
- Metanefrina, **233**
- Metanol, **927**, **933**
- Metaplasia, intestinal, gastritis crónica atrofica, **607**
 mieloidea, **1249**
- Metaplásico, epitelio, **1457**
- Metastático(s), abscesos tuberculosos, **1078**
 carcinoma, **779**
 proceso, **1469**
- Metástasis, a distancia, **699**, **1474**, **1479**
 secundarias, **777**
- Metayodobencilguanidina, **233**

- Meteorismo, 539
 Metformín, 53
 acción, mecanismo, 57
 sitio, 57
 glucemia, efectos, 57
 hipoglicemia, causa, 57
 Metformina, 46
 A'-Metil-D-aspartato, 768
 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 748
 Metildopa, 592, **933**, **1410**
 Metilprednisolona, 695
 Metilxantinas, 695
 Metimazol, **165**
 Metisergida, **634**
 Metoprolol, 1005, **1499**
 Metotrexato, **634**, 651, 1200, 1206
 3-Metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol, 844
 Metronidazol, 556, 1092
 dosis recomendada, **676**
 Metropolitan Life Insurance Company, 186
 México, Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, 31
 prevalencia de diabetes mellitus, 32
 Mialgia-eosinofilia, síndrome, **1211**
 Mialgias, 120, 1058, **1149**, **1185**
 difusas, 1147
 Miastenia, aguda fulminante, **764**
 grave, **667**
 gravis, 577, 763-766, **910**
 clasificación, 764-765
 congénita, 764-765
 fármacos, inducida, 765
 neonatal, 764
 complicaciones, 766-767
 datos epidemiológicos, 763
 definición, 763
 diagnóstico, 765-766
 fármacos que pueden agravar, **767**
 fisiopatología, 763-764
 inmunosupresores, **766**
 manifestaciones clínicas, 764
 Osserman, clasificación, **764**
 tardía, **764**
 tratamiento, 766
 sintomático, **766**
 Micción, calibre, disminución, 429
 cistouretrografía, 400
 urgencia, 466
 Micobacterias, **674**
 Micoplasmas, 1197
 Micoplasmosis, 347
 Micosis, **729**, 1124
 endémicas, 969
 fungoide, **1298**, 1315
 sistémicas, **1317**
 superficiales, 1123-1127
 definición, 1123
 etiología, 1124
 patogénesis, 1124-1127
 Micótica, sepsis, **1276**
 Microadenoma, 105
 Microaneurismas, **73**
 Microangiopatía. Véase Diabetes, mellitus, complicaciones, crónicas.
 Microcarcinoma preclínico, 1456
 Microcefalia, 1116
 Microconidias, inhalación, 1082
 Microesferocitos, 1243
 Microglobulina beta-2, **698**
 P2-Microglobulina, determinación, 1033-1034
 Microinvasor, carcinoma, 1457
 Microlitiasis, 387
 Micronodular, cirrosis, **599**
 Micronutrientes. Véase Paciente(s), hospitalizado, desnutrición.
 Microprolactinomas, 108
Microsporium sp, 1124
 Microvascular, enfermedad, 1112
 Midriasis, **944**
 Mielina, **75**
 daño temprano, 798
 destrucción, 798
 Mielitis, 1019
 transversa, 1057, 1192, 1216
 viral aguda, 830
 Mielodisplásicos, síndromes, **1235**, **1246**
 Mielofibrosis, 1232, **1250**, **1265**
 idiopática, 1259
 Mielografías, 1140
 Mieloide, metaplasia, **1250**
 Mieloma múltiple, **392**, 396, **796**, 1304-1307
 clasificación, 1306
 componente M, IgG, **1306**
 criterios diagnósticos, 1305
 datos epidemiológicos, 1305
 definición, 1304
 diagnóstico, 1305-1306
 etapas clínicas, **1306**
 etiología, 1304
 fisiopatología, 1305
 manifestaciones clínicas, 1305
 pronóstico, 1307
 tratamiento, 1307
 Mielopatías, 1028
 Miembros inferiores, trombosis venosas, 344
 Migraña, **708**, 709-713, 1145
 con aura, **710**
 diagnóstico, criterios, **711**
 sin aura, **710**
 diagnóstico, criterios, **711**
 clasificación, 710, **710**
 complicaciones, **710**
 complicada, **708**
 datos epidemiológicos, 709-710
 definición, 709
 fisiopatología, 710
 hipertensión, **252**
 intensidad, 707
 manifestaciones clínicas, 710-712
 profilaxis, 713
 síndromes infantiles precursores asociados, **708**
 tratamiento, 712
 Migrañosa(o), cefalea, 219
 infarto, **710**
 Miller-Fisher, variante, 798
 Milrinona, 284
 Miltefosina, 1111
 Minerales, 537
 Mineralocorticoides, exceso, **909**
 Mineros del carbón, pneumoconiosis, **674**
 Mini Mental State Examination (MMSE), 1507
 Miocárdica, aguda, inflamación, 342
 isquemia, **51**
 necrosis, 292
 rotura, 299
 Miocardio, extenso, infarto, **916**
 infarto, **62**, 71, 294-300, **810**, **921**, **1256**
 agudo, 265
 complicaciones, 299-300
 pericarditis, 300
 rotura miocárdica, 299
 tabique, perforación, 299
 tromboembolia, 300
 definición, 294
 diagnóstico, 294-295
 tratamiento, 295-299
 complicado, 297-298
 choque cardiogénico, 299
 no complicado, 296-297
 rotura, **946**
 Miocardiopatía(s), **916**
 congestiva, **869**
 dilatada, 336-338
 definición, 336
 etiología y generalidades, 337
 fisiopatología, 337
 manifestaciones clínicas, 337
 perfil, 322
 tratamiento, 337-338
 hipertrofica, 339-341
 definición, 339
 diagnóstico, 339, 340
 fisiopatología, 339-340
 tratamiento, 340-341
 restrictiva, 338-339
 definición, 338
 diagnóstico y tratamiento, 338-339
 etiología, 338
 patogenia, 338
 urémica, 405
 Miocarditis, 341-343, **989**, 1004
 definición, 341
 diagnóstico, 342
 manifestaciones clínicas, 342
 patogenia, 341-342
 tratamiento, 342-343
 viral, 343
 Miocito, hipertrofia, 321
 Mioclonías, **944**
 Miodesopsias, 1355
 Miofacial, síndrome, 1146
 Miopatía(s), **514**
 endocrinas, **1211**
 hipopotasémica, **910**
 inferiores, **513**
 inflamatorias idiopáticas, 1208
 mitocondriales, **1211**
 primaria, **911**
 tóxicas, **1211**
 urémica, 405-406
 Miopercarditis, 342
 Miosina B cardíaca, 340
 Miosis, **877**
 pupilar, 1355
 Miositis, **1217**, 1262
 eosinofílica, **1209**
 nodular localizada, **1209**
 Mióticos, 1363
 Miotomía, 517
 Miotónica, distrofia, **43**, **150**
 Mirizzi, síndrome, 567
 Mirtazapina, **845**
 Mitocondrial, DNA, **43**
 Mitomicina, 701
 C, 481
 Mitotano-aminoglutetímida, 232
 Mitóticos, inhibidores, 7247
 Mitral, estenosis, 301. Véase también Cardiopatía(s), valvular reumática,
 diagnóstico, auxiliares, 302-303
 diferencial, 303
 etiopatogenia, 300-301
 fisiopatología, 301
 manifestaciones clínicas, 301-302
 tratamiento, 303

- insuficiencia. Véase Cardiopatía(s), valvular reumática, diagnóstico, auxiliares, 305 diferencial, 306 fisiopatología, 304-305 manifestaciones clínicas, 305 tratamiento, 306 prolapsos, **810, 1010**
- Mixedema, **495, 633** locura, 133
- Mixedematoso, coma, 134 tasa de mortalidad, 134
- Mixoma, **810** auricular, **965**
- Mixovirus, **829**
- Mixta(o), celularidad, **1293, 1294** cirrosis, **599** episodio, 841
- MMSE, prueba, habla hispana, pacientes, **1508**
- Moco simple, hipersecreción, **657**
- Moderada, actividad física, **1232** anemia normocítica-normocrómica, 1293
- Modo M, ecocardiografía, 323
- Modus vivendi, 21
- Mohs, cirugía, 1347, 1349
- Mollaret, meningitis, 830
- Molusco contagioso, **1438**
- Momios, razón, 1534
- Monilias, vaginosis, 7440
- Moniliasis, **1020, 1438**. Véase también Vulvovaginitis. complicaciones, 1441 manifestaciones clínicas, 1441 tratamiento, 1441
- Monoaminooxidasa, inhibidores, **34, 844, 846, 853**
- Monoartrítico, ataque, 1169
- Monoartritis, 1198
- Monocigotos, gemelos, 39
- Monocitopenia, 1258, 1260
- Monocitos, producción, 1255
- Monoclonales, anticuerpos, 612, 1295 linfomas malignos, 1301
- Mononeuritis, **1185**
- Mononeuropatía(s), **84, 794, 795** múltiple, **84, 795**
- Mononuclear(es), células, 1043 infiltrado, **1071** proliferación fagocítica, 988 síndrome. Véase Mononucleosis infecciosa.
- Mononucleósico, síndrome, 1019
- Mononucleosis infecciosa, 347, 1048-1052 características clínicas, **1050** complicaciones, 1050 clásica, 1049 cuadro clínico, 1049-1050 definición, 1048-1049 diagnóstico, 1051 epidemiología, 1049 etiopatogenia, 1049 tratamiento, 1051-1052
- Monroe-Kellie, doctrina, 791
- Montenegro, reacción, 1109
- MOR. Véase Movimiento(s), oculares rápidos.
- Moraxella catarrhalis*, 654, 656, 673
- Morbiliforme, eritema, 1337
- Morfina, **34, 107, 767** dosis letal, **937** supresión, 929
- Morfológica, estratificación, 1543
- Morir, temor, **849**
- Moscas volantes, visión, 1355
- Mosquitos, picadura, 1058
- Mostaza nitrogenada, sulfato de vincristina, procarbazona y prednisona (MOPP), 1295
- Motilidad, alteración, 517 gastrointestinal, disminución, **1490** trastornos, 554
- Motora, debilidad, 755 reacción, **789** respuesta, **948** transcortical, afasia. Véase Disfagia, y afasia, evaluación y clasificación.
- Motto, escala, **861**
- Movilización, crepitación, **1160**
- Movimiento(s), limitación, 1155 oculares rápidos. Véase MOR. sueño, 844
- Mucina, **698**
- Mucinoso, alopecia. Véase Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
- Mucinoso(s), adenocarcinomas, 1276 tumor sólido, **699**
- Mucocutánea(s), alteraciones, 1202 candidiasis, **164** equimosis, 1289
- Mucocutáneos, síndromes. Véase Conjuntivitis.
- Mucolíticos, agentes, 1361
- Mucomembranosa, colitis. Véase Colon, irritable.
- Mucorales, 969
- Mucormicosis, 984
- Mucosa(s), gástrica, inflamación. Véase Gastritis. gastrointestinal, lesión. Véase Péptica, úlcera. irritación, **877** nasal, rascado, **1371** resequedad, **940** sequedad, **32**
- Muerte, **1546**. Véase también Medicina, interna, ética. inminencia, 1463 pico, 946 retrógrada, fenómeno, 795 súbita, **51**
- Muestra, composición, 1537
- Mujer(es), actividad sexual, 454 adultas, vías urinarias, infección, 457 embarazada, hierro, deficiencia, 1237
- Muller, conductos, agenesia, **1419** signo, 309
- Müller-Oerlinghausen, estudio, **846**
- Multifásica, selección, 15
- Multifocal, infección necrosante, **638**
- Multiforme, eritema, 1337 glioblastoma, 783
- Multiinfarto, 732
- Multiparas, mujeres, 1405
- Multiparidad, **1456**
- Múltiple, deficiencia cognoscitiva, **1506** disfunción orgánica, **946, 953, 1406** falla orgánica, 1072 mieloma, 1265 tratamiento antibiótico, **1089**
- Multirresistente, tuberculosis. Véase Tuberculosis, pulmonar.
- Multisistémica, falla orgánica, **648**
- Munchausen, síndrome, 890
- Muramidasa sérica, 1285
- Murphy, signo, 487, 922
- Muscular(es), contractura(s), 375, **716** debilidad, 176, **940, 911, 1159** distrofias, **1211**
- dolor, **1150** intenso, dolor, 1107 rehabilitación, 1163
- Muscularis mucosae*, 531
- Músculo(s), biopsia, 1210 cardíaco, amiloide, depósito, 337 esqueléticos, atrofia, 1516 pericraneales, alteraciones, **714** proximales, dolor y debilidad simétrica, 1208 voluntarios, debilidad y fatiga, 763
- Musculoesquelético crónico difuso, dolor, 1144
- Musculoligamentoso(s), estiramiento(s), 1139, 1151
- Musset, signo, 309
- Mutaciones ras, **698**
- Muy baja densidad, lipoproteínas, 71, 189, 267
- Mycobacterium, avium*, 140 complejo, 1024 *intracellulare*, 547 profilaxis contra, 1020 *bovis*, 678 *leprae*, 1397 *paratuberculosis*, 547 *tuberculosis*, 350, 631, 678, 679, 824, 967, 1065, 1069, 1075, **1174** características diferenciales, **1076** cultivo, 1073 infección, 455 multirresistente, 1023 virulencia, **1071**
- Mycoplasma, genitalium*, 976 *hominis*, infección, 455 *pneumoniae*, 547, 798, 831
- NADH, exceso, 583
- Nadolol, **492, 493**
- 2-Naftilamina, 480
- Nalidixico, ácido, **34**
- Naproxén, dosis, **1492** diaria, **1492** vida media, **1492**
- Narcolepsia. Véase Sueño, trastornos.
- Narcóticos, analgésicos, 934, 936 y antagonistas, depresores, **937**
- Nariz, cuerpos extraños, **1391**
- Nasal(es), fractura(s), **1371, 1391** frotis, 1380 hemorragia, 1371 inflamación, **1186** mucosa, 1380 obstrucción, 1299, 1380 perforación y erosión, **1514** plenitud, **1393** prurito, 1379 tabique, 1371 tumores, **1391**
- NASBA, técnica, 1034
- Nasofaríngeas, sondas, **1391**
- Nasofaríngeo, carcinoma, 1049
- Nasogástrica, aspiración, **909** sonda, **648**
- Nasotraqueales, sondas, **1391**
- National, Diabetes Data Group, 92 Health and Nutrition Examination Survey, 186
- Natriurético, factor, 497, 697 concentraciones, 1229
- Natural, evolución, 1543
- Náusea(s), **54, 201, 533, 534, 584, 711, 806, 849, 1105, 1383**
- Necrobiosis lipoidica, 1311
- Necrofilia, 894

- Necrosantes, infecciones, **638, 674**
- Necrosis, papilar, 401, 448
- aguda, **446**
- pulmonar progresiva, **677**
- tisular, 343
- tubular aguda, 427, **446**. Véase también Fármacos, nefrotoxicidad.
- tumoral, **1256**
- alfa, 1113
- factor, 1212
- alfa-1, factor, 598
- factor(es), 585, 697, 961, 1157, 1228
- liberación de factor, **75**
- Necróticas, lesiones conglomeradas, **674**
- Nef, gen, 1018
- Nefazadona, **845**
- Nefrectomía parcial, 465
- Nefrítico, síndrome. **434**
- Nefritis, 1107
- intersticial, 404, **446**, 1192
- Nefroblastoma, 477
- Nefrocarcinoma, 477
- estadificación, **478**
- Nefrolitiasis, **545**
- tratamiento, 469
- Nefromegalia, **81**
- Nefropatía, **68, 70**
- establecida, 412
- incipiente, 412
- intersticial aguda, **446**
- lúpica. clasificación, **1203**
- obstructiva, 398. 470-472
- definición, 470
- diagnóstico, auxiliares, 471-472
- etiología, 470-471
- fisiopatología, 471
- manifestaciones clínicas, 471
- pronóstico, 472
- tratamiento, 472
- tubulointersticial, aguda. Véase Fármacos, nefrotoxicidad.
- crónica, **446**
- Nefrosclerosis, **392**
- Nefrótico, síndrome, 394-398, **434, 495, 633, 901**. Véanse también Proteinuria; Secundaria(s), dislipidemias.
- complicaciones, 396-397
- desnutrición, 396
- hiperviscosidad y eventos tromboticos, síndrome, 397
- hipovolemia e insuficiencia renal aguda, 396
- infecciones, mayor susceptibilidad, 397
- tubulares, alteraciones, 397
- definición, 394
- diagnóstico, 396
- fisiopatología y manifestaciones clínicas, 394-396
- medidas profilácticas, 398
- pronóstico, 398
- tratamiento, 397-398
- edema, 397-398
- proteinuria, 397
- Nefrotomografía, 390
- Nefrotóxica, insuficiencia renal aguda. Véase Aguda(o), insuficiencia renal,
- fase, inicio, 428
- mantenimiento, 428
- recuperación, 429
- Nefrotoxicidad, fármacos que ocasionan, **446**
- Negativo, valor predictivo, **1533**
- Negra, enfermedad. Véase Kala-azar.
- Neisseria, gonorrhoeae*, 976, **1174**, 1218, **1431**
- meningitis, 967
- Nelfinavir, tratamiento, VIH, 1036
- Nematoda*, 1092
- Nematodos, intestinales, **1094**
- tisulares, **1094**
- Neomicina, **538**
- Neonatal(es), convulsiones, **770**
- hiperbilirrubinemia, **91**
- miastenia. Véase Miastenia, gravis.
- Neoplasia(s), **634, 814, 858**
- intracervical, **1456**
- intracraneales, clasificación, **777**
- específicas. Véase Sistema, nervioso central, neoplasias.
- adenoma hipofisario, 785-786
- astrocitoma, 784
- cerebrales, metástasis, 786
- ependimoma, 784
- glioblastoma multiforme, 783
- linfoma cerebral primario, 785
- meningioma, 784-785
- oligodendrogliomas, 784
- primarias, **486**
- Neoplásicas, células, 1304
- Neopterin, **1020**
- sérica, 1033
- determinación, 1034
- Neovascular, glaucoma, 77
- Nervio(s), cubital, compresión, **85**
- espinales, compresión, tracción o inflamación, 707
- femorocutáneo, compresión, **85**
- periférico(s), alteraciones, 794
- desmielinización aguda, 797
- trigémico, irritación, 1355
- Nerviosa(s), anorexia, 863
- diagnóstico, criterios, **865**
- Feighner, criterios diagnósticos, **865**
- colitis. Véase Colon, irritable,
- conducción, 795
- consunción, 864
- diarrea. Véase Colon, irritable,
- raíces, 1151
- regulación, 107
- Nerviosismo, **126**
- Nervioso, endocrino e inmunitario, sistemas, interacciones, 181-182
- sistema. Véase Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
- Neumocitos tipo II, hipertrofia, 1128
- Neumococo, **17**, 649, 652
- vacuna polivalente, 657
- Neumoconiosis, **670**
- Neumonectomía, 700
- Neumonía(s), 519, 628, 646-653, 823, **921, 972**, 1045, 1502-1503
- agentes causales, pacientes con ventilación mecánica, **647**
- antibioticoterapia empírica, **1503**
- aspiración, **647**
- atención, 652
- bacterianas, 641, **641**
- clasificación, **647**
- pronóstico y factores de riesgo, 646-647
- complicaciones y secuelas, 653
- comunidad, adquirida(s), **647**
- factores de riesgo, **648**
- datos epidemiológicos, 648-649
- definición, 646
- diagnóstico, 651
- auxiliares, 650-651
- diferencial, 651
- diferentes métodos diagnósticos, sensibilidad y especificidad, **651**
- eosinofílicas, **647**
- etiología y factores de riesgo, 1502
- fisiopatología, 649
- gérmenes oportunistas, 1021
- historia natural, 647-648
- intersticial(es), 1072
- linfocítica, 1025, **1129**
- no específica, **1129**
- manifestaciones clínicas, 649-650
- necrosante, **953**
- nosocomial(es), **647**
- diagnóstico, Centers for Diseases Control, criterios, **650**
- factores de riesgo, pacientes con ventilación mecánica, **648**
- profilaxis, 652-653, 1503
- tratamiento, 651-652
- Neumonitis urémica, 407
- Neumopatía(s), intersticial(es), **314**
- infiltrativa, 1192
- Neumotorax, **489**, 630-632, 646, **910**, 953. **1129**
- abierto, 946
- catamenial, 631
- clasificación, 630-631
- datos epidemiológicos, 630
- definición, 630
- diagnóstico, auxiliares, 631
- espontáneo, 630
- manifestaciones clínicas y diagnóstico. 631
- tensión, **916**
- tratamiento, 632
- traumático, 631
- yatrógeno, 631
- Neuralgia(s), **708**
- glossofaríngea, **708**
- occipital, **708**
- persistente, **708**
- posherpética, 1056
- trigémico, **708**
- Neurinoma, **779**
- Neuritis, glossofaríngea, 517
- isquémica, 378
- óptica, **687**
- vestibular, 720, **720**
- Neurocisticercosis, 1105
- Neurodermitis localizada, 1325
- Neuroendocrino gastrointestinal, aparato, síndrome, 549
- Neurofibroma, **779**
- Neurofibromatosis, 154, 1314
- Neurofibrosarcomas, 1475
- Neurofisiológicos, estudios, 844
- Neurógena(o), colitis mucosa. Véase Colon, irritable.
- choque, **915**
- vejiga, **85, 87**
- Neurolepticos, 858
- Neurológica(s), alteraciones, 405
- enfermedad(es), 1025-1026, 1045, 1444
- Neurológicos, trastornos, **881**
- Neurolucina, 182
- Neuromuscular(es), agentes bloqueadores, 934. **938**
- compresión, **1181**
- enfermedad(es), **648, 957**
- trastornos, 1468
- unión, 763
- Neuronas, motoras, afección, 760
- pérdida progresiva, 760
- pérdida, 748

- Neuritis vestibular, 1382
- Neuropatía(s), **47**, 794-797
- autonómica, **68**, **84**, **513**
 - urogenital, métodos diagnósticos, **87**
 - carenciales, **796**
 - clasificación, 795-796
 - etiología, **796**
 - diabética, 796
 - autonómica, manifestaciones, **85**
 - dolorosa, terapéutica, **88**
 - diagnóstico, auxiliares, 796
 - esofagogastrointestinal, métodos diagnósticos, **87**
 - fisiopatología, 794-795
 - hereditarias, **796**
 - infecciosas, **796**
 - inmunitarias, **796**
 - manifestaciones clínicas, 795
 - metabólicas, **796**
 - periférica, **869**, **1021**, 1025
 - sensitiva, **68**
 - tóxicas, **796**
 - tratamiento, 796-797
- Neuropática, caquexia diabética, **84**
- Neuropsicológicas, alteraciones, **1149**
- Neurorretinopatía, 1364
- Neurosifilis, **979**
- Neurotensina, 104
- Neutrofilia, 1256
 - periférica, 1168
- Neutrófilo(s), agregación, 225
 - citoplasma, componentes, 1185
 - cuenta, 1255
 - función deficiente, **1088**
 - polimorfonucleares, **1071**
 - producción, 1255
 - totales, 1246
- Neutropenia, **1493**
 - cíclica, 1258
- Nevirapina, biodisponibilidad oral, **1038**
 - dosis recomendada, **1038**
 - excreción, **1038**
 - fármacos, interacción, **1038**
 - nombre comercial, **1038**
 - presentación, **1038**
 - toxicidad, **1038**
 - vida media sérica, **1038**
- Niacina, 271
 - déficit, **729**
 - crónico, 733
- Nicotina, 107, 263, **912**, 930
 - y adenina, dinucleótido, 583
 - reducido, dinucleótido, 868
- Nicotinamida y adenina, dinucleótido, 868
- Nicotínico, ácido, **34**, **43**, 1315. Véase también Dislipidemias, tratamiento.
- Nicturia, 400, 474
- Niemann-Pick, enfermedad, **620**, 1233
- Nifedipina, **1410**
 - sublingual, **1411**
- Nikolsky, signo, 1332
- Nimodipina, 809
- Niña(s), pubertad. Véase Precocidad, pubertad, precocidad isosexual incompleta, 155
 - precocidad, diagnóstico diferencial, **154**
 - seudopubertad, 154
 - verdadera, 154
- Niños, pubertad precoz, diagnóstico diferencial, **153**
- Nissen, funduplicación, 522
- Nistagmo, 806, 926, **936**, 1383
 - espontáneo, 720
- Nitratos, **492**, 493, 494
 - tratamiento, 289
- Nitrazepam, **1511**
- Nítrico, óxido. Véase Hipertensión, arterial, sistémica, fisiopatología.
- Nitritos, exceso, 606
- Nitrofurantoina, 592, **634**
- Nitrógeno, degradación, 425
- Nitroglicerina, 253, 283-284, **808**
 - sublingual, 296
 - tópica, 1183
 - uso, 286
- Nitroprusiato, 283-284
- Nitrosamidas, 605
- Nitrosaminas, 602, 605, 606
- Nitrosoureas, 605
- Nitrovasodilatadores, **879**
- NMOR, sueño, 880
- No. anúrica, insuficiencia renal, 400
 - bacteriana, prostatitis. Véase Prostatitis.
 - barbitúricos, depresores, 935, **935**
 - cetósico, síndrome hiperglucémico hiperosmolar. Véase Diabetes, mellitus, complicaciones, agudas,
 - datos diagnósticos, **63**
 - diagnóstico, 63
 - patogenia, 63
 - tratamiento, 63
 - clasificada, cefalea tensional. Véase Cefalea, tensional.
 - complicada(o), infarto del miocardio, tratamiento, 296-297
 - pericarditis aguda, 348
 - epiteliales, tumores tiroideos malignos, **112**
 - especificado, trastorno depresivo, **838**
 - esteroides, analgésicos antiinflamatorios, **446**
 - antiinflamatorios, 397, 447
 - inmunitaria, trombocitopenia. Véase Trombocitopenia.
 - insulinodependiente, diabetes mellitus. Véase Diabetes, mellitus, tipo 2.
 - maleficencia, principio. Véase Medicina, interna, ética.
 - proliferativa, retinopatía diabética, **78**
 - seminomatoso, tumor, tratamiento. Véase Testículo(s), cáncer,
 - vibratorio, tinnitus, 1374
 - vinculada, hipertrofia ventricular izquierda, 322
- Nocardia asteroides*, 824
- Nocardiosis, 685, **1021**
- Nocturna, disnea paroxística, 301
 - sudación, 1292, **1294**
- Nodular, esclerosis, **1293**, **1294**
 - glomerulosclerosis, 80
- Nódulo(s), caliente, **117**
 - eritematosos dolorosos, 1337
 - frío, **117**
 - pulmonar solitario, 643-646
 - complicaciones y secuelas, 646
 - control y vigilancia, 645
 - diagnóstico diferencial, 645
 - datos epidemiológicos, 643-644
 - definición, 643
 - diagnóstico, auxiliares, 644
 - etiología, 643
 - fisiopatología, 644
 - maligno, 643
 - manifestaciones clínicas, 644
 - profilaxis, 645
 - pronóstico, 646
 - tratamiento, 645
 - solitario, detección, 137
- Noonan, síndrome, 150
- Norepinefrina plasmática, **285**
- Normal, biometría hemática, 7265
 - función renal, **1306**
 - presión intraocular, 1361
 - volumen eritrocitario, **1264**
- Normalidad. Véase Medición, y normalidad, criterios, **1524**
 - correlacionados para construir, **1525**
 - estadísticos para construir, **1525**
 - definición, 1524
 - intervalo, construcción, 1524-1525
 - resultados, cómo usar e interpretar, 1525
- Normoglucemia, 1544
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), 809
- Norwalk, virus, 547
- Nuca, rigidez, 815, **819**, 824, 828, 1080
- Nuclear, resonancia magnética, 230, 608
- Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (NASBA), 1034
- Nudoso, eritema, 1337. Véase también Enfermedades, sistémicas, manifestaciones cutáneas.
- Nuevos, antidepresivos, efectos, **845**
 - tratamientos, evaluación, comparación, 1537
- Nulas, células, **786**
- Nuliparidad, **1443**
- Nutricia(o), apoyo, 1511-1514, **1513**
 - desnutrición, causas, 1512
 - diagnóstico, 1512
 - importancia, 1511-1512
 - tratamiento, 1513-1514
 - valoración, 208
- Nutricional(es), apoyo. Véase Paciente(s), hospitalizado, desnutrición,
 - deficiencias, 337
 - trastornos, 1412
- Nutrientes, tolerancia, 208
- NYHA-I, 276
- NYHA-II, 276
- Obesas, personas, 185
- Obesidad, **35**, **37**, **41**, 46, 71, **84**, 185-197, 566, **667**, **670**, 802, **911**, **1158**, 1159, 1170. Véanse también Aterosclerosis, factores de riesgo; Hipertensión, arterial, poblaciones especiales.
 - clasificación, **186**
 - etiología, **192**
 - criterios diagnósticos, 185-186
 - definición, 185
 - desnutrición, **192**
 - evaluación, 187-188
 - cintura, circunferencia, 187
 - masa corporal, índice, 187
 - riesgo absoluto, 187-188
 - extrema, 420
 - genética, **192**
 - y ambiente, 191-192
 - inactividad física, debida, **192**
 - infantil, 188-189
 - masiva, 1253
 - medidas dietéticas, **813**
 - mortalidad y morbilidad, 189-191
 - causas, 189-191
 - neuroendocrina, **192**
 - patogénesis, 192-193
 - endocrinopatía, 192
 - peso, recuperación, 193

- Obesidad (*Cont.*)
 lermogénesis, 192-193
 células adiposas, 193
 prevalencia, 186-187
 normalidad, estándares, 186-187
 socioeconómica y raza, influencia, 189
 tratamiento, 193-197
 absorción intestinal, inhibidores, 194
 conductual, terapia, 195-196
 dieta(s), 194
 ejercicio, 194-195
 farmacológico, 195
 pérdida de peso, objetivos, 193-194
 ventajas, 196
 peso, programas reductores, adaptación, 196
 psicoterapia, 195
 quirúrgico, 196
 sobrepeso, grado, medición, 196-197
 yatrógena, **192**
- Obeso, adulto, **48**
- Observaciones, dirección, 1538
- Obsesivo-compulsivo, trastorno. Véase Ansiedad.
- Obstétrico, traumatismo, **91**
- Obstrucción, biliar, colangiografía retrógrada transendoscópica, **1011**
 extrahepática, causas extrahepáticas de ictericia que simulan, **487**
 urinaria, dolor, intensidad, 471
- Obstrucción crónica, enfermedad pulmonar, 313, 663-665, 665, **670**
 definición, 663
 manifestaciones clínicas y diagnóstico, 664
 patogenia, 663-664
 tratamiento, 664-665
 antiinflamatorios, 665
 broncodilatadores, 665
 farmacológico, 664-665
 inmunización, 664
 medidas generales, 664
 secreciones, reducción y movilización, 665
- Obstrucción, choque, 914, **915**
- Oclusión intestinal, signos, **924**
- Oclusiva(s), arterial, enfermedad, 377
 neumopatías, 313
- Ocronosis, **1158**
- Octreótido, acetato, 493
- Ocular(es), abertura, **789**
 alteraciones, 407
 apertura, **948**
 dolor, 78
 enfermedad vascular, 1363-1365
 hipertensiva retiniana, 1363-1364
 clasificación, 1364
 definición, 1363-1364
 diagnóstico diferencial, 1364
 patogenia, 1364
 retina, arteria central, oclusión, 1365
 inflamación, 1193
 lavados, 1358
 miastenia, **764**
 movimientos, 880
 pénfigo, 1361
 toxoplasmosis, 1356
 trastornos, **126**
- Oculto(o), enfermedad orgánica, 15
 sangrado intestinal, 508
- Oddi, esfínter, 564, 572
 discinesia, 565
- Odinofagia, 577, 519, 1028, 1392, 1395, 1399
- Odontología restaurativa, **1011**
- Oftálmica, arteria, 1371
- Oftálmicos, colirios, 1357
- Oftalmoplejia, 1056
- Oftalmopléjica, migraña, **708**
- Oído(s), medio, impedancia, 1379
 reconstrucción, **1389**
 tintineo, 1373
- Ojo, circulación venosa, 1361
 fondo, cambios, **238**
 examen, **77**
 pescado, enfermedad, 270
 proliferaciones linfoides anexas, **1302**, 1304
 rojo, 1355
 síndrome, 407
 túnica vascular, 1355
- Olfato, menor sensibilidad, 1512
- Oligoartritis asimétrica, 1193
- Oligodendroglioma(s), **778**, **779**, 784
- Oliguria, **917**, 1407
- Omega-3, ácidos grasos, 213
- Omeprazol, **536**
- OMS. Véase Salud, Organización Mundial.
- Oncocitos, **786**
- Oncofetales, marcadores, 160
- Oncogenes, dominantes, anomalías, **698**
 recesivos, anomalías, **698**
- Oncótica, presión, 497
- Onda(s), a, 307
 c-v, 302
 P, 302, 354
 alta y picuda, 311
 desaparición, 431
 pérdida, 904
 y T, alternancia eléctrica, 350
- Q, 242
 anormales, 340
 presencia, 295
 profunda, 299
- R, pérdida, 295, 295, 348
- T, 903, 904
 acuminada(s), 403, 431
 alteraciones, 294, 294
 inversión, 295, 308, 323
 invertidas, 340
 negativa, 403
 reversión, 348
- U, 903
- Ondulante, fiebre, 962
- Onfalitis, **491**
- Onicólisis, 122
- Onicomycosis, **1125**, 1312
- Ooforectomía, **1448**
- Opiáceos, **513**, 928-929, 930
 analgésicos, **1327**
 receptores, **698**
- Opio, derivados, 936
 dosis letal, **937**
- Opioides, antagonistas, **872**
- Opisthorchis, *felineus*, 613
viverrini, 613
- Opistorquiasis, 1093
- Opistótonos, 1004
- Oportunistas, infección(es), 969, 1012
 micótica, 1086
- Opsomenorrea, **1068**
- Opsoninas, **915**
- Óptico, glioma, **149**
 nervio, 1363
- Oral(es), ácidos biliares, 568
 agentes inotrópicos, 283
 alimentación, 208
 anticoagulantes, 373
- anticoncepción hormonal, 1425
- anticonceptivos, 1427
- hipoglucemiantes, 40
- inflamación, **1186**
- lesiones, 517
- úlceras, **1205**
- Orgánica(o), cardiopatía, 357
 síndrome, afectivo, **1504**
 delirante, **1504**
- Organo(s), blanco, daño, **222**
 clasificación, **246**
 trasplante(s), 966, 1079
 infección en pacientes, 969
- Organomegalia, 167
- Orgánsmicos, trastornos, 892
- Orientada, selección, 15
- Orificio valvular, tamaño, 303
- Origen, desconocido, cansancio extremo, 1149
 glomerular, falla renal, 1230
 oscuro, fiebre, 963-966
 causas, **965**
 definiciones, 964
 diagnóstico, 964
 estudio, protocolo, 965-966
 síndrome febril, 1216
 primario desconocido, cancer metastásico, 1481-1483
 evaluación patológica, 1482
 frecuencia histológica, **1482**
 manifestaciones clínicas, 1482
 tratamiento, 1483
 tumor primario, búsqueda, 1482-1483
- Orina, análisis, **239**
 general, 387
 cuerpos cetónicos, 38
 examen, 471
 general, 108, **200**, 393, **923**, 1066, 1067
 hiperosmolar, 161
 proteína(s), cuantificación, 393
 excretada, cantidad, 391
- Oro, **796**, **1245**
 sales, **435**, 696, 1200, 7247, **1342**
- Orotraqueal, intubación, 950, **1011**, 1395
- Orquiectomía, 475, 1477, 1480
- Orquiepididimitis, 467
- Ortodóncicas, bandas, **1011**
- Ortodóncicos removibles, colocación de dispositivos, **1011**
- Ortostática, hipotensión, 71
 proteinuria. Véase Proteinuria.
- Oscilopsia, 722
- Osea(s), densidad, 174
 displasia, **1158**
 erosiones, 1197
 gammagrafía, 1300
 hidroxiapatita, 175
 prominencias, 1137
 resorción, 174, 179
 tuberculosis, 1076-1077
- Oseo(s), amortiguadores, 403
 dolor, 1058
 metabolismo, marcadores clínicos, **173**
 remodelamiento, 170
- Osificación, zona, 7756
- Osler, Nódulos, 1008, **1009**
- Osmolaridad plasmática, 746, **903**
 mantenimiento, 900
- Osmómetro, 63
- Osmótica, regulación, 107
- Osteoartrítica, degeneración, **1159**
- Osteoartritis, 188, 1155-1164
 características anormales, líquido sinovial, 1162

- clasificación, **1158**
 datos epidemiológicos y factores de riesgo, 1155-1156
 diagnóstico, 1160
 auxiliares, 1160-1162
 fisiopatología, 1156-1160
 generalizada, 1160
 idiopática, **1158**
 postraumática. Véase Artritis, traumática, prevalencia, 1159
 primaria, cartilago, pérdida progresiva, mecanismos que ocasionan, **1157**
 regeneración cartilaginosa, mecanismos, **1158**
 secundaria, **1158**, 1160
 síntomas mecánicos, predominio, 1162
 sintomática, prevalencia, 1159
 tratamiento, 1162-1164
- Osteoartritis hipertrófica, dolor, 1146
 Osteoartritis generalizada, **1158**
 Osteoblástica, función, 174
 Osteocalcina, **173**
 Osteocronosis, **1158**
 Osteodistrofia renal, 404, 410, 413-414
 Osteófitos, **1158**
 femorales, **1160**
 Osteogénesis imperfecta, **170**
 Osteolíticas, lesiones, 1306
 Osteomeatal, complejo, obstrucción, **1391**
 proceso inflamatorio, 1390
 Osteomielitis, **69**, **988**, 1173
 crónica, 1142
 pélvica, **561**
 vertebral, 1140
 Osteopetrosis, **1246**
 Osteoporosis, 169-175, **539**, **622**, 1416, 1516
 alto riesgo, población, **172**
 clasificación, **170**
 diagnóstico, 172
 laboratorio, 172
 radiología convencional, 172
 temprano, 171
 edad de presentación, 170
 epidemiología, 169-170
 factores de riesgo, 170-171
 endocrinos, 171
 herencia y raza, 170-171
 nutrición, 171
 peso, actividad con soporte, 171
 sexo, 171
 fisiopatología, 170
 manifestaciones clínicas, 171-172
 posmenopáusica, **170**
 temprana, 171
 tratamiento(s), 173-175
 farmacoterapia, 173-175
 masa ósea, mantenimiento, 173
 otros, 175
 síntomas agudos, 173
 yuxtaarticular, **1200**
 Osteotomía, **1163**
Ostium primum, 329
 Otalgia, **1387**
 Otitis, 823
 externa, **1374**
 maligna, 967
 media, 1004, 1386-1389
 clasificación, 1386-1387
 crónica, 1377, 1388-1389
 complicaciones, 1389
 definición y etiología, 1388
 diagnóstico, 1389
 histopatología, 1389
 tratamiento, 1389
 definición, 1386
 secretoria, 1388
 definición y etiología, 1388
 diagnóstico, 1388
 tratamiento, 1387
 supurativa, 1387
 diagnóstico, 1387
 tratamiento, 1387
- Otomicroscopia, **1388**
 Otorrea, **1389**
 Otosclerosis coclear, 1377
 Otoscopia neumática, **1387**
 Ototoxicidad, **687**
 Ototóxicos, **720**
 Oval, agujero, **810**
 Ovárica(s), enfermedad, **495**
 falla, 1423
 hormonas, 1381
 insuficiencia, 1419-1420
 sobrestimulación, síndrome, **495**
 Ovárico, agrandamiento, **154**
 tumor, **1253**
 Ovario(s), cáncer, 1449-1455, 1470
 anatomía patológica, 1451
 clasificación, 1453
 estadio, **1453**
 datos epidemiológicos, 1450-1451
 diagnóstico, 1452
 auxiliares, 1452-1453
 factores de riesgo, **1451**
 histogénesis, 1450
 manifestaciones clínicas, 1451-1452
 profilaxis, 1454
 tratamiento, 1454
 tumores, células germinales, 1454
 estroma, 1454
 poliquísticos, síndrome, **192**
 tumores, clasificación histológica, Organización Mundial de la Salud, **1452**
 epiteliales, 1452
 y endometrio, cáncer, 1426
- Overflow, 496
 Ovulación dolorosa, **921**
 Oxalacética, transaminasa glutámica, **569**, 584, 1408
 Oxazepam, **1511**
 Oxidación, 41
 Oxido, nítrico, 315, **915**, 916
 nitroso, 663
 sulfúrico, 663
 Oxígeno, abastecimiento, 287
 aporte, 974
 tisular, 975
 concentración arterial, 669
 consumo, 280, 917, 974
 máximo, **285**, 322
 deuda tisular, 913
 radicales, **915**
 saturación, **1255**
 arterial, **1252**
 suministro, 917
 suplementario, 296
 terapéutica, 317
 transporte, 263, 1227
 eritrocitario, defecto, **1254**
 Oxihemoglobina, 225
 Oximétrico, diferencial, 299
 Oxitocina, **97**
 10-Oxo-18-hidroxycortisol, secreción inapropiada, 230
- 2-Oxoglutarato, análogos, 601
 Ozono, 659
- P, sustancia, 512
 Paciente(s), atención individual, 26
 bienestar, 1464
 calidad de vida, 1465
 desnutrido, identificación, 209-210
 hipertenso, dieta, 250
 evaluación integral, 237-240
 protección al órgano blanco, 245-248
 historia natural, 245-248
 tratamiento. Véase Hipertensión, arterial, tratamiento.
 farmacológico, opciones, 252
 valoración, estudios sistemáticos y opcionales, **239**
 hospitalizado, desnutrición, 200-209
 alto riesgo, identificación, 205
 apoyo nutricional, objetivos, 207
 caloricoproteína, 202
 catabolismo proteínico, 206
 hipometabólicos e hipermetabólicos, estados, características fisiológicas, 205-206
 kwashiorkor, 203-204
 marasmo, 202-203
 marasmo-kwashiorkor, 204-205
 micronutrientes, 206-207
 valoración nutricional, 201-202
 inmunocomprometido, celulitis gangrenosa, 983
 inmunodeficientes, infecciones, 966
 función inmunitaria, alteraciones, condiciones asociadas, 967-968
 huésped inmunocomprometido, principios de terapéutica antimicrobiana, 970-971
 inmunidad celular y humoral, alteraciones, 966-967
 problemas infecciosos, 968-970
 riesgo, 968
 suicida, evaluación, guía, **862**
 Paclitaxel, 701
 PaCO₂, estabilidad, 666
 Paget, enfermedad, 1467
 ósea, enfermedad, **229**
 Paliación, 25
 Pálida, papila óptica, 1365
 Palillo, dedos, **545**
 tambor, dedos, 124, 638
 Palmítico, ácido, 566
 Palpable, masa abdominal, **545**
 Palpebrales, pliegues, 1325
 Palpitaciones, **65**, **126**, **849**
 Palúdica, crisis, 1113
 fase, caliente, 1113
 fría, 1113
 Paludismo, 441, 831, **858**, **965**, 1111-1114, 1242
 agente causal, 1112
 cerebral, 1112
 congénito, 1113
 crónico, **1251**
 datos epidemiológicos, 1112
 definición, 1111-1112
 diagnóstico, auxiliares, 1113-1114
 etiología, 1112
 manifestaciones clínicas, 1113
 patogenia, 1112-1113
 quimioprofilaxis, **1114**
 tratamiento, 1114

- Pan. ingestión, 42
 Panadizo, 1054
 Panarteritis nudosa, 1313
 Pancitopenia, 1082, 1258, 1260
 causas, **1246**
 fase acelerada, 1302
 Pancoast, tumor, 703
 Páncreas, aberrante, **1238**
 cabeza, 618
 carcinoma, **486**, **538**, 616-619
 definición y epidemiología, 616-617
 diagnóstico, auxiliares, 619
 manifestaciones clínicas y diagnóstico, 618-619
 riesgo, factores, 617-618
 tratamiento, 619
 crecimiento focal y difuso, 572
 enfermedad inflamatoria. *Véase* Pancreatitis, crónica.
 exocrino, enfermedades, **43**
 histología, **37**
 normal, 572
 trasplante, **88**
 exitoso, 45
 tumores endocrinos, 142
 Pancreática(s), enfermedades, **37**. *Véase también* Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas,
 fibrosis, 44
 insuficiencia, **538**
 neoplasias, 1477
 resección, **538**
 Pancreático, tumor, **491**
 Pancreatitis, **43**, 179, **491**, **634**, **869**, **916**, 1247
 aguda, **489**, 564, 569-577, **921**
 complicaciones y secuelas, 575-576
 concepto, 569
 diagnóstico, auxiliares, 574-575
 diferencial, 575
 metodología, 576
 epidemiología, 573
 fisiopatología, 573-574
 historia natural, pronóstico y factores de riesgo, 569-573
 manifestaciones clínicas, 574
 medidas preventivas, 575
 Ranson, criterios pronósticos, **569**
 tratamiento, 576-577
 alcohólica, 578
 clasificación, 581
 crónica, 44, **199**, **538**, 578-582
 complicaciones y secuelas, 581
 definición, 578
 diagnóstico, auxiliares, 580-581
 diferencia], 581
 epidemiología, 579
 fisiopatología, 579
 hereditaria, 579
 historia natural, pronóstico y factores de riesgo, 578-579
 manifestaciones clínicas, 579-580
 medidas preventivas, 581
 metodología diagnóstica, 581
 tratamiento, 582
 hereditaria, 579
 idiopática, 579
 necrosante, 577
 proteína asociada, 571
 Pancreatopatía fibrocalculosa, **43**
 Pancuronio, **938**
 Panencefalitis subaguda esclerosante, 830
 Panhipopituitarismo, 98
 Pánico. *Véase* Angustia, trastornos.
 ataque. *Véase* Angustia, crisis.
 Paniculitis, 1202, 1337
 migratoria subcutánea, 1317
 necrótica. *Véase* Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
 Panlobulillar, enfisema. *Véase* Enfisema pulmonar.
 Pannus reumatoideo, 1198
 Pansinusitis, **1190**
 Pañal, eritema, 154
 PaO₂, disminución, 666
 Papanicolaou, estudio, 17
 examen, 16
 prueba, 1032, 1426
 Papilar, adenocarcinoma, **699**
 carcinoma, **135**
 dilatación, 1355
 edema, 1330
 necrosis, **388**, 463
 Papilas necróticas, **426**
 Papiledema, 1105, 1364
 Papiloma, humano, virus, 1348, **1438**, 1456
 virus, 1032
 Papovavirus, 833, 969, 1027
 Pápuas, 1319
 eritematosas, 1324
 escoriadas, 1325
 fibróticas, 1325
 Par craneal, 721, 726
 Paracentesis, 571
 Paracacitral, enfisema. *Véase* Enfisema pulmonar.
 Paradójico, pulso, 351, 694
 vitiligo, 140
 Paraesofágica, hernia, 577
 Parafilia(s). *Véase* Psicosexuales, trastornos.
 exhibicionismo, 893
 fetichismo, 893
 frotteurismo, 893
 masoquismo sexual, 893
 no especificada, 894
 pedofilia, 893
 sadismo sexual, 893
 voyeurismo, 894
 Paraganglioma. *Véase* Hipertensión, arterial, sistémica, secundaria.
 Paragonimiasis, **674**
 Paragoninus mexicanus, fuentes, **1095**
 hallazgos clínicos, **1095**
 método diagnóstico, **1095**
 sitio de infección, **1095**
 tratamiento, **1095**
 Parainfluenza, virus, 654, 656, **1391**
 Parálisis facial, 726-728
 central, 728
 definición, 728
 etiología, 728
 clasificación, 726
 consideraciones anatomofisiológicas, 726
 periférica o de Bell, 726-727
 causas, 726
 datos epidemiológicos, 726
 diagnóstico, 727
 diferencial, 727
 manifestaciones clínicas, 726-727
 pronóstico, 727
 tratamiento, 727
 Parametrios, dolor, **1433**
 Paramixovirus, **829**
 Paramnesia. *Véase* Memoria, trastornos.
 Paraneoplásicos, síndromes, 1466-1469
 definición, 1466
 dermatológicos, 1466-1467
 eritemas y anomalías vasculares, 1466-1467
 diagnóstico y tratamiento, 1468-1469
 hematológicos, 1467-1468
 gastrointestinales, 1468
 infecciones, 1467
 neuromusculares, trastornos, 1468
 sistema endocrino y metabólico. 1467-1468
 tejido conectivo, alteraciones, 1468
 Paranoia, 736, **877**, **878**
 Paranoide, esquizofrenia, 856
 Paraparesia espástica tropical, 830
 Paraproteinemias, **1181**
 Paraseptal, enfisema. *Véase* Enfisema pulmonar.
 Parasitarias, enfermedades, **538**
 infecciones, 970
 Parásitos, **674**
 Parasitosis, **199**, **1237**
 Parasomnias, **881**. *Véase también* Sueño, trastornos.
 Parathormona, 697
 resistencia, 179
 secreción ectópica, 146
 Paratiroides(o), ectópica, hormona, síndrome. *Véase* Secreción, hormonal ectópica, síndrome.
 factor hipertensivo. *Véase* Hipertensión, arterial, sistémica, fisiopatología.
 hormona, 171, 1231
 Paratiroides, glándulas, 178
 Pared(es), alveolares, destrucción, 659
 arterial, estrés, **333**
 resistencia, **333**
 bronquial, debilidad, 638
 esofágica, erosión, 504
 torácica, enfermedades restrictivas, 313
 venosas, elasticidad, 376
 Parénquima. hepático, enfermedad, **486**
 pulmonar, colapso, 630
 infección, 955
 renal, tumores, 477
 Parenquimatosa, hemorragia, **790**, 814-815.
 Véase también Craneoencefálico, traumatismo,
 causas y patogenia, 814
 datos epidemiológicos, 814
 definición, 814
 manifestaciones clínicas, 814-815
 insuficiencia renal aguda. *Véase* Aguda(o), insuficiencia renal.
 Parenquimatosos, procesos, **670**
 Parenteral(es), alimentación, 208
 líquidos, **525**
 nutrición, 1514
 Pares craneales, alteración, 828
 compresión, tracción o inflamación, 707
 daño, 1105
 Parestesias, **849**, **936**, 1144
 Parkinson, enfermedad, **513**, **729**, 747-750, 1506, **1512**. *Véase también* Demencia.
 clasificación, 749
 definición, 747
 diagnóstico diferencial, 748-749
 fisiopatología, 748
 manifestaciones clínicas, 748
 tratamiento, 749-750
 protector, 749
 restaurador, 750
 sintomático tardío, 750

- Parkinsonismo, 748
síntomas, 750
- Parótida, lesiones linfopiteliales malignas, 1049
- Parotiditis, **38**, «30, 1174
- Paroxetina, **845**
- Paroxística, taquicardia supraventricular, 356
- Partes blandas, sarcomas, 1472-1477
alveolares, 1475
clasificación, 1473-1474
definición, 1472-1473
diagnóstico, 1473
histológicos, distintos tipos, características específicas, 1474-1476
tratamiento, 1476-1477
- Parto, traumatismo craneal durante, **769**
vaginal, **1011**
- Parvovirus, 1197
B19, 1144
- Pasivos, fumadores, 697
- Pasteurización, 990
- Patológica, ginecomastia. Véase Ginecomastia.
causas, **157**
intoxicación, 869
- Pausa compensatoria, complejo ventricular prematuro, 362
- PCO₂, reducción, 317
- Pecho crónica estable, angina. Véase Cardiopatía(s), isquémica,
datos epidemiológicos, 287
definición, 286
diagnóstico, 287-288
diferencial, 288
exploración física, 287
fisiopatología, 287
tratamiento, 288-289
angioplastia y cirugía coronaria, 289
estilo de vida, medidas generales y modificaciones, 289
isquemia, enfermedades vinculadas, 289
terapéutica específica, 289
- Pectina, 52
- Pediculosis, 1120, 1121-1123
agente causal, 1121-1122
datos epidemiológicos, 1122
definición, 1121
diagnóstico, 1122
fisiopatología, 1122
manifestaciones clínicas, 1122
profilaxis, 1123
pública, 1122
tratamiento, 1123
- Pediculus humanus*. Véase Pediculosis.
- Pedofilia, 893
- Peliosis hepática, 1029
- Pelo, alteración, 1311
- Pélvica(s), adherencias, **1069**
enfermedad inflamatoria, **921**, 1425, 1431-1432, 1453
pared, **1459**
- Pélvico, examen, 1457
ultrasonido, 466
- Pelviperitonitis, 1430
pacientes, mayor frecuencia, microorganismos aislados, **1431**
- Pelvis, congelada, **1069**
líquido libre, **1069**
renal, cánceres uroteliales, 477
traumatismos, 512
- Pemberton, signo, 113
- Pénfigo, 517, 1331-1333, **1381**. Véase también Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
cuadro clínico, 1332
definición y clasificación, 1331
diagnóstico, auxiliares, 1332
fisiopatología, 1332
foliáceo, 1331, 1342
riesgo, factores, 1332
superficial, 1331
tratamiento, 1332-1333
vegetante, 1331
vulgar, 1315, 1331
- D-Penicilamina, 765, **767**, 1200, **1245**
- Penicilina, **1342**
benzatinica, **1386**
dosis, **1386**
vías, **1386**
G, **1503**
acuosa, 958
cristalina, 984
procaínica, 983
sódica, cristalina, 826, 1009, 1030
dosis recomendada, **676**
potásica oral, 403
procaínica, **1386**
dosis, **1386**
vía, **1386**
sódica, 652
V, **1386**
dosis, **1386**
vía, **1386**
- Pentamidina, **34**
dosis, 1111
intravenosa, 1132
- Pentavalentes, antimoniales, 1110
- Pentazocina, peligros potenciales, 1465
- Pentostam, 1111
- Pentoxifilina, 381
- Pepsina, 531
- Péptica, úlcera, 179, 530-536
aspectos fisiológicos, 531-533
duodenal, 532-533
gástrica, 533
cuadro clínico, 533-534
definición, 530-531
diagnóstico, 534
modalidades terapéuticas, **536**
tratamiento, 534-536
Zollinger-Ellison, síndrome, 536
- Péptido, C, 44
intestinal vasoactivo, 517
Y, 532
- Peptidoglucanos, **961**
- Peptococcus*, 985
- Peptostreptococcus*, 543, 985
- Pequeño mal, **770**. Véase también Crisis, ausencia.
impulsivo, **770**
- Perforación intestinal, colitis fulminante, 1098
- Perforantes, venas, 375
- Perfusión, ácida, prueba, **521**
normal, gammagrafía, **345**
- Pergolida, 106
- Periacinar, enfisema. Véase Enfisema pulmonar.
- Periamigdalino, edema, 1385
- Periampolares, tumores, **489**
- Perianal(es), endometrioma, 559
fistulas, **545**
- Periapicales, abscesos, **1391**
- Periarteritis, **674**
- Pericárdica, presión, 351
- Pericárdico(s), derrames, 415
frote, 347, 348
- Pericardio, 1077
inflamación, 347
- Pericardiocentesis, 415
- Pericarditis, 300
aguda, 347-349, **921**
complicaciones, 349
datos epidemiológicos, 347
definición, 347
diagnóstico, 348-349
auxiliares, 348
fisiopatología, 347
manifestaciones clínicas, 348
tratamiento, 349
constrictiva, **495**, 601, **916**
urémica, 416
- Pericitos, pérdida, **73**
- Periférica(s), enfermedad arterial. Véase Hipertensión, arterial, poblaciones especiales.
insuficiencia arterial, 266
parálisis. Véase Parálisis facial.
causas, 726
datos epidemiológicos, 726
diagnóstico, 727
diferencial, 727
manifestaciones clínicas, 726-727
pronóstico, 727
tratamiento, 727
resistencias, **1228**
- Periféricos, linfoblastos, 1285
- Perímetro abdominal, aumento, 1451
- Perinatal, infección, **1048**
- Perineal, dolor, 466
- Perinefrítico, absceso, **69**
- Periódico, Examen Médico, Grupo de Trabajo Canadiense, 15
- Periodontal(es), absceso(s), 1004, **1391**
procedimientos quirúrgicos, **1011**
- Peripaneática(o), absceso, **489**
inflamación, 572
- Periportal, necrosis, **592**
- Perirrenal, absceso, **61**, 459-461, **965**
- Peristalsis, **517**
ausencia completa, **517**
disminución, **1433**
- Peritoneal(es), cuerpos sueltos, **496**
diálisis, **83**, **84**. Véase también Secundaria(s), dislipidemias.
encapsulación, **496**
irritación, 1500
lavado, **570**, 571, **572**, **1453**
metástasis, **1453**
- Peritoneo, 1077
- Peritonitis, 420-421, **916**, 920, 1107
almidón, **496**
bacteriana, espontánea, **496**, **499**
secundaria, **499**
biliar, **489**
esclerosante, **496**
fímica, 420
granulomatosa, **496**
intestinal, **499**
paroxística familiar, **496**
sospecha, 499
tuberculosa, **496**, 1078
- Perivenoso, edema, 1316
- Permanente, daño neurológico, **211**
- Permeabilidad, capilar, aumento, **1406**
vascular, elevación, **633**
- Permeable, vía respiratoria, 947
- Perniciosa, anemia, 132, 1251, 1262
- Peroxisomas, proliferación, receptores nucleares activadores, 54
- Persistente(s), proteinuria. Véase Proteinuria.
trastornos del humor, **839**

- Personalidad, cambios, 1105
síndrome orgánico, **1504**
- Perspectiva, revisión sistémica, 1551
- Perthes, enfermedad, **1158**
- Pesadillas, 883
- Peso, aumento, **56**
exagerado, **91**
control, 46, 381
corporal, 187
pérdida, 1414
deseable, 186
evaluación periódica, 188
exceso, 42
ganancia, 210
ideal, **45**, 186
normal, adulto, **48**
pérdida, **126**, 197-200, 312, **534**, **539**, **545**, **552**, 578, **584**, 603, **1032**, **1185**, 1412
diagnóstico, 199-200
fisiológica o patológica, 198-199
generalidades, 197-198
involuntaria, 197
causas, **199**
objetivos, 193-194
rápida, 32, 566
recuperación. Véase Obesidad,
reducción, 187, 247, 250
saludable, 187
- Petequias, **1061**, 1266
- Peutz-Jeghers, enfermedad, 610
síndrome, 154, 502
- Peyer, placas, 181, 989
- Pezón, descamación, 1444
distorsión, 1444
escurrimientos, 1444
hipersensibilidad, 1444
retracción, 1444
- Pfeiffer, test, **1488**
- pH, **635**
descenso, **570**
disminución, 906
epidérmico, 1334
esofágico, 520
vigilancia ambulatoria, 520
gástrico, 503, 505, 525, 582
aumento, **1490**
lagrimal, 1357
medición, 516
normal, 906
sanguíneo, **903**
urinario, disminución, 468
vigilancia, 520, **521**
- Phlebotominae*, 1109
- Pick, cuerpos, 730
enfermedad, 725, **729**. Véase también Dementia.
- Picnolepsia, **770**
- Pie, cavo, **90**
dedos, cianosis, 1181
palidez, 1181
rubor, 1181
vello, pérdida, 378
- Piel, 948
arteriolas y vénulas, **1190**
cambios tróficos, **1182**
carcinoma basocelular, 1346
descamación, 1325
enfermedades, 1030
engrasamiento, 1325
examen, 1146
foliculo pilosebáceo, enfermedad, 1318
glucosa, concentración, 1311
infección(es), 1123
aguda, 982
recurrentes, **35**
lesiones, necróticas y umbilicadas, 1302
papulares, 1024
vesiculares y ulcerativas, 1052
Nódulos vasculares múltiples, 1350
observación. Véase Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas,
padecimiento reactivo, 1329
sistema fagocítico mononuclear, infección, 1110
tuberculosis miliar aguda, **1078**
úlceras, estelares, 1223
no cicatrizantes, 377
- Pielitis, 969
- Pielonefritis, **69**, **230**, 237, **965**
aguda, 453, 455-456, 457
leve, tratamiento antimicrobiano, **460**
microorganismos causantes, 455
tratamiento intravenoso, **459**
crónica, 453, 462-465
diagnóstico, auxiliares, 463-464
diferencial, 464
etiología y patogenia, 463
fisiopatología, 464
manifestaciones clínicas, 463
profilaxis y tratamiento, 465
secuelas, 464-465
xantogranulomatosa, 465
xantogranulomatosa, 461
- Pierna(s), bomba, función, 376
claudicación, 378
debilidad, **126**
pesadas, síndrome, 375
- Pies, amputación, factores predictivos, **89**
plantas, tina, características clínicas, **1125**
diagnóstico diferencial, **1125**
etiología, **1125**
tratamiento, **1125**
- Pigmentarios, cálculos. Véase Litiasis, biliar,
patogenia.
- Pileflebitis, **491**
- Piloerección, 929
- Piloroplastia, 502, 526
vagotomía troncal, 579
- Pilosebáceo, foliculo, 1319
- Pineal, hormona, 783
región, **779**
- Piocolécisto, **920**
- Piodermia gangrenosa, 1466
- Piógenas, bacterias, **674**
infecciones, 962
- Piógeno, granuloma, 1351
- Piojos, infestación. Véase Pediculosis.
- Piorry, línea, 599
- Pirazinamida, 685, 1023
dosis diaria, **687**
presentación, **687**
reacciones adversas, **687**
- Piridoxina, déficit, **769**
- Pirimetamina, 1026, 1117
y sulfadoxina, 1132
- Pirógeno(s), endógeno, productos que inducen
síntesis, **961**
esteroides, **961**
- Piroplasmidosis hereditaria, 1242
- Pirosis, **516**, 519, 519, 520, 533, **534**
- Piroxicam, dosis, **1492**
diaria, **1492**
vida media, **1492**
- Pirúvica, transaminasa glutámica, **595**
- Piso pélvico, relajamiento, 1416
- Pitiriasis, alba, **1126**
rosada, **1125**, 1261
versicolor, **1125**
- Pitiriosporosis, características clínicas, 1126
diagnóstico diferencial, **1126**
etiología, **1126**
tratamiento, **1126**
- Pityriusporum ovale*, 1124
- Placebo, efecto, 1537
- Placenta, desprendimiento, **1276**
prematureo, 1409
- Placentario, daño endotelial, 1406
- Plantar, úlcera, **90**
- Plantas, polen, 1380
- Plaquetaria, adherencia, 225
adhesividad, 71, 264
agregación, 290, 291
cuenta, 1290
- Plaquetarios, antiagregantes, 297, 381
- Plaquetas, 1063, **1246**, **1290**
cifra, 1266
circulantes, disminución, 1284
consumo, 1275
cuenta, 1263
persistente, **1264**
factor de crecimiento derivado, 1212
- Plaquetosis, **552**
- Plasma, 485, **1275**
fresco, **1411**
líquido hipotónico, pérdida, 902
reagina, prueba rápida, 980
- Plasmacitoma, **1300**
extramedular, **1297**
- Plasmaféresis, 799
dosis, **766**
máxima, **766**
efecto, **766**
- Plasmática, osmolaridad, 901
- Plasminógeno, activador, inhibidor-1, 290
- Plasmodium*. Véase Paludismo.
falciparum, 1112
malariae, 1112
ovale, 1112
vivax, 1112
- Platelmintos, infecciones, 1095-1096
- Plenitud gástrica, sensación, **1417**
- Pletismografía, 371, 372, 380
algoritmo diagnóstico, 372
- Pleura, 7077
biopsia, **641**
parietal, metástasis, 1470
- Pleural(es), biopsia, 636
derrame, 302, 492, 632-636, 1060, **1102**
clasificación, 633
definición, 632
diagnóstico citoquímico, **635**
epidemiología, 632
estudios de laboratorio y gabinete, 634-636
fisiopatología, 632
manifestaciones clínicas, 633-634
mecanismos, **633**
tratamiento, 636
grandes derrames, **667**
líquido, 632, 1470
- Pleurítico, dolor, **649**, 1084, 1470
- Pleuritis, **1205**
diafragmática, **921**
- Pleuroscopia, 636
- Plexo mientérico, daño, 512
- Plexopatía, **84**

- Plomo, 796, 933**
encefalopatía, medidas generales en caso, **942**
intoxicación, 939-942, **1167**
aguda, 939-940
manifestaciones clínicas, **940**
tratamiento, **941**
crónica, 940-941
efectos gastrointestinales, 940
tratamiento, **942**
diagnóstico, 941
generalidades, 939
pronóstico, 941-942
tratamiento, 941
parálisis, 940
sustancias y materiales que contienen, **939**
- Plummer, uñas, 122, 1312**
Plummer-Vinson, síndrome, 517, 602
Pneu-Inmune 23, 657
Pneumocystis carinii, 631, 967, 1021
clasificación taxonómica actual, 1127
colorantes especiales, 1129-1130
expectoración para buscar, inducción, **1130**
infecciones, 424
neumonía, 1022, 1127-1132
datos epidemiológicos, 1127-1128
definición, 1127
diagnóstico, 1128-1130
etiología y patogenia, 1127
manifestaciones clínicas, 1128
profilaxis contra, 1020
tratamiento, 1130-1131
y profilaxis, alternativas, 1132
- Pneumovax 23, 657**
Población, grupos especiales, 17
Pol, gen, 1014
Polaquiuria, 389, 1065
Polen, extractos, 1322
Poliarteritis, 443
nudosa, **314, 396, 796, 1190. Véase también**
Vasculíticos, síndromes,
clásica, **1184**
clasificación, criterios, **1185**
definición y datos epidemiológicos, 1184
diagnóstico, 1185
auxiliares, 1185
fisiopatología, 1184
manifestaciones clínicas, 1184-1185
microscópica, 437
tratamiento, 1185
- Poliarticular, afección, 1159**
inflamación, **1168**
- Poliartritis, 1219**
reumatoidea, 1198
- Policitemia, 491, 621, 812, 1181, 1252-1255**
causas, **1254**
definición, 1252
diagnóstico, 1252-1253
algoritmo, 1253
procedimiento, **1252**
manifestaciones clínicas, 1254
patogenia, 1253-1254
secundaria, 1253
vera, 380, **796, 1250, 1252, 1253, 1254-1255**
diagnóstico, **1255**
- Policlonales, hiperplasias reactivas, 1301**
Polidipsia, 32, 37, 160
psicógena, **901**
- Poliestireno, sulfonato, dosis, 905**
inicio de acción, **905**
- Polifagia, 32**
Poligénica, hipercolesterolemia, 269
Polihidramnios, 91
- Poliinsaturados, ácidos grasos, 48, 445**
Polimerasa, reacción en cadena, 1047, 1066
transcriptasa inversa, 1026
- Polimialgia reumática, 1147, 1198, 1211**
Polimiositis, 911, 1147
idiopática primaria, **1209**
- Polimixina, 767**
B, **1327**
- Polimorfonucleares, 1103**
Polineuropatía(s), 85, 167, 1185
desmielinizantes, 1025
diabética sensorimotora, diagnóstico, métodos
objetivos, **86**
sensorial, 1025
- Polinucleicos, ácidos, 961**
- Polioles, vía, activación, 76. Véase también** Me-
tabólicas, alteraciones,
manifestaciones clínicas, 76
patogenia, 75-76
tratamiento, 76
- Poliomielitis, 667, 832**
aguda, **830**
bulbar, **911**
- Poliostótica, displasia fibrosa, 154**
Poliovirus, 829
- Pólipos nasales, 1391**
Poliposis, síndromes, 610
Poliquimioterapia, respuesta, 698
**Poliquística, enfermedad renal, 476. Véase tam-
bién** Poliquistosis renal.
- Poliquístico(s), ovario, 1428**
riñones, **230**
- Poliquistosis renal, 450-452**
definición, 450
diagnóstico, 451
diferencial, 451-452
manifestaciones clínicas, 450-451
tratamiento, 452
- Polisacárido O, 996**
Poliserositis familiar recurrente, 921
Polisomnográfica, técnica, 883
Politraumatismo, 945-948
datos epidemiológicos, 945-946
fisiopatología, 946-947
manejo, prioridades, **947**
tratamiento, 947-948
- Politraumatizados, individuos, 370**
Poliuria, 32, 37, 160, 176, 400
Poliúricos, síndromes, 106-108
causas, **107**
definición, 106
diagnóstico, 108
etiología, 107
fisiopatología, 106-107
tratamiento, 108
- Polivinilo, cloruro, 1212**
Pontina, hemorragia, 816
Porcelana, vesícula, 567
Porfiria(s), 43, 513, 796, 921, 1280-1283
aguda intermitente, 1282-1283
definición, 1282
diagnóstico, 1283
manifestaciones clínicas, 1283
pronóstico, 1283
tratamiento, 1283
clasificación, 1280-1281, **1281**
crisis neurovisceral agudas, **1281**
cutánea tardía, **622**
definición, 1280
fisiopatología, 1281-1282
fotosensibilidad y daño cutáneo crónico, **1281**
manifestaciones clínicas, agrupadas, **1281**
prevalencia, 1281
- Porfirinas, producción excesiva, 1280**
Porfobilinógeno, 1280
Portal, hipertensión, 490-494, 566, 1268
causas, **491**
definición, 490-491
etiología, 491
hemorragia, aguda, tratamiento, 492-493
presión, **492, 497**
trombosis venosa, **1251**
- Portosistémicas, derivaciones, 492**
**Portosistémico transyugular intrahepático, corto
circuito, 492**
- Poscapilar, hipertensión, 313**
Poscarga, 913
Posextracción, fistulas oroantrales, 1391
Posflebitico, síndrome, 375
Poshipercapnia, 909
Posición supina prolongada, 648
Posinfarto, angina inestable, 290
Posinfecciosa(s), encefalopatías, 833
glomerulonefritis, **389**
- Positivo, valor predictivo, 1533**
Positrones, tomografía por emisión, 737
Posmenopausia, 169, 1438
Posmenopáusicas, mujeres, 172, 1142
Posparto, hemorragia, 1419
Posradiación, nefritis, 230
Posrenal, azoemia. Véase Aguda(o), insuficiencia
renal.
- Posterior, arteria cerebral, 807**
Postración, 1072
Potasio, 62, 250, 906, 933, 1494
balance, 431
concentración extracelular, 768
contenido celular, **903**
déficit, **107**
depleción, tratamiento, 903
desviación transcelular, factores que modifi-
can, **903**
diurético(s) ahorrador(es), **72, 251**
excreción, 227, 942
hidróxido (KOH), 1120
liberación endógena, 431
pérdidas, 402
sérico, elevación, 904
trastornos del ion. Véase Hidroelectrolítico,
desequilibrio,
hiperpotasemia, 904-905
hipopotasemia, 903-904
- Potenciales evocados, 759**
Pott, mal, 1076
Práctica, hallazgos. Véase Evidencia(s), medici-
na.
- Prader-Willi, síndrome, 43, 149**
Prausnitz-Kustner, reacción, 1328
Prazosin, 492
Precalcitonina, 114
Precalicerina, 1274
Precapilar, hipertensión pulmonar, 313
Precarga, 913
Precocidad, 153
Precordial, dolor, 294, 347
Precoz, pubertad, 152-155
definición, 152
diagnóstico, 155
niña, 153-155
tratamiento, 155
varón, 152-153
seudopubertad, **153. Véase también** Niña(s),
pubertad,
vida sexual, **1456**
- Prediabético, estado, 46**

- Predictivos, valores, 1532-1533
- Prednisona, **165**, 695
dosis, **766**
efecto máximo, **766**
inicia efecto, **766**
- Preeclampsia. *causa*, 1407
- Preeclampsia-eclampsia, 1405-1412
antihipertensivos orales, **1410**
características particulares, **1408**
complicaciones, 1408-1410
accidente vascular cerebral, 1408
anemia hemolítica microangiopática, síndrome, 1408-1409
hematoma subcapsular hepático o rotura hepática, 1409-1410
insuficiencia renal aguda, 1409
placenta, desprendimiento prematuro, 1409
convulsiones, prevención, **1411**
crisis hipertensivas, tratamiento, **1411**
datos, alarma, **1409**
epidemiológicos, 1405
definición, 1405
diagnóstico, 1406-1407
diferencial, 1408
grave, 1407
leve, 1406
evolución, 1408
fisiopatología, 1405-1406, **1406**
flujograma, 1407
frecuencia, 1405
manejo metabólico y electrolítico, **1412**
tratamiento, **1410**, 1410-1412
valoración fisiopatológica, **1407**
volumen sanguíneo, expansión, **1411**
- Preestenótica, dilatación, 326
- Prematura, adrenarca, 155
eyaculación, 892
insuficiencia ovárica, 1420
teiarca, 155
- Prematuro(s), complejo(s), auricular(es), 354.
Véase también Conducción, alteraciones del ritmo.
criterios electrocardiográficos, 354-355
ventricular. *Véase* Conducción, alteraciones del ritmo.
criterios electrocardiográficos, 362
extrasístole, supresión, 362
- Prerenal, azoemia. *Véase* Aguda(o), insuficiencia renal.
- Presenil, catarata, 1367
- Preservativos. 1426
uso, 1012
- Presinusoidal, hipertensión, portal intrahepática, **491**
prehepática, **491**
- Presión, arterial, control, **1410**
disminución, **50**
elevación, 930
hidrostática, aumento, **633**
intracraneal, aumento, 707
normal, hidrocefalia. *Véase* Demencia.
oncótica, disminución, **633**
portal. 1229
venosa, 350
- Preventiva, medicina, 15-18
- Primaria(s), amenorrea, 1419
angina inestable, 290
angioplastia, 296
cefalea. *Véase* Cefalea,
dislipidemias. *Véase* Dislipidemias.
enfermedades glomerulares, 394
hemocromatosis, **1278**
hipoventilación alveolar, **911**
infecciones, 1053-1054
insuficiencia, ovárica, **150**
testicular, **150**
ventricular, **916**
lesión neurológica. *Véase* Craneoencefálico,
traumatismo,
patología cutánea, **1341**
tuberculosis. *Véase* Tuberculosis, pulmonar.
progresiva, 682
- Primario, aldosteronismo. *Véase* Hiperaldosteronismo.
frecuencia, 176
hiperparatiroidismo, 178
tumor, **699**
- Primaveral, conjuntivitis, 1360
- Primer grado, bloqueo AV, 367
- quemaduras, 949
- Primera hemorragia, prevención. *Véase* Portal,
hipertensión.
- Primíparas, mujeres, 1405
- Principios. *Véase* Medicina, interna, ética.
- Prinzmetal, angina variante, 289. *Véase también* Cardiopatía(s), isquémica,
diagnóstico, 292
arteriografía, 292
ecocardiograma, 292
manifestaciones clínicas, 292
pronóstico, 293
tratamiento, 292
- Priones, 731
enfermedad(es), 821-822
Creutzfeldt-Jakob, 822
Gerstmann-Strausler-Scheinker, síndrome, 822
insomnio fatal familiar, 822
- Proacelerina, **1272**
- Probabilidad posprueba, valores, 1534
- Probenecid, dosis, 1172
efectos secundarios, 1172
- Procainamida, **767**, **858**, **933**, **1499**
- Procinéticos, **553**, 553-554
- Procolágena tipo I, propéptido, **173**
- Proctosigmoidoscopia, 510, 558
- Profesión. *Véase* Profesionalismo.
- Profesionalismo, 20-22
- Profiláctica, limpieza dental, **1011**
- Profunda, terapia térmica, 1162
- Progestágenos, **486**, 1428. *Véase también* Osteoporosis, tratamiento(s).
- Progesterona, 519, **912**
administración, 1423
- Progestinas, **1448**
- Progresiva, demencia, 822
dificultad respiratoria, 1022
pérdida de peso, **285**
tuberculosis primaria, 682
- Prolactina, **97**
fisiología. *Véase* Hiperprolactinemia.
hormona, inhibidora, **98**
liberadora, **98**
niveles séricos, 105
plasmática, determinación, 1423
productor, **786**
secreción, 110, 1428
ectópica, 104
sérica, elevación, 131
- Prolactinoma, 1428
- Proliferativa, glomerulonefritis mesangial, **434**
retinopatía diabética, **78**
- Prolinfocítico, linfoma difuso, **1300**
- Prolongado, coma traumático, **789**
- Promiscuidad, 1425
- Pronóstica(o), 1542-1546
desenlace, variables, 1544
estimación, 1543
estudios, características del diseño, 1544-1545
evaluación de datos, 1545
sesgo, probables fuentes, 1545
factores, 1543
- Propiltiouracilo, 585
- Propionibacterium acné*, **1431**
proliferación, 1319
- Propranolol, **492**, 493, **767**, **933**, 1005, 1499
- Prostaciclina, biosíntesis, 292
- Prostaciclina-tromboxano, síntesis, desequilibrio, **1406**
- Prostaglandina(s), 224, 601, 693, **915**, 1322
análogos, 430
E., 1183
y E., 1413
E., 179
I., 744
niveles circulantes, 409
sintéticas E₁, 1375
- Próstata, 1068
adenocarcinoma, prevalencia, 473
carcinoma, 473-476
clasificación, 475
datos epidemiológicos, 473
diagnóstico, 474
auxiliares, 475
historia natural, 473
manifestaciones clínicas, 474
patogenia, 473-474
tratamiento, 475-476
hiperplasia, **252**
inflamación, 461
Nódulos, 1069
- Prostática(o), antígeno, 1481
carcinoma, 1470
cirugía, **1011**
- Prostatitis, 387, **388**, 461, 466-467
bacteriana, aguda, 466-467
crónica, 467
granulomatosa, 467
no bacteriana, 467
prostatodinia, 467
- Prostatodinia, 461. *Véase también* Prostatitis.
- Proteasas, **915**
inhibidores, características principales, 1039
- Proteína(s), 48, **50**, 406, **635**, 975
alfa, 608
C, deficiencia, 370
reactiva, **572**, 573, 598, 825, 1027, 1307
y S, déficit, 820
celular normal, 821
contenido, **642**
dieta baja, **83**
enteropatía de pérdida, **495**
excreción urinaria, 391
glucación, 73
glucosilación, **74**. *Véase también* Metabólicas,
alteraciones.
manifestaciones clínicas, 74
medidas terapéuticas utilizadas, **75**
patogenia, 74
posibles consecuencias, **75**
tratamiento, 74
- ingestión, disminución, **203**
exagerada, **80**
- M, 167
- plasmáticas, cristales de urato, 1166
purificados, derivados, 394

- restricción, 412
 S, deficiencia, 370
 séricas, concentración, 210
 inmunolectroforesis, 393
 totales, 393
 transmembrana, 1015
 viral U, 1015
 X, Y, 485
 Proteínica(o), catabolismo. Véase Paciente(s),
 hospitalizado, desnutrición,
 desnutrición, 204
 Proteinuria, **248**, 391-394, 411, 435, **944**, 1305,
 1407
 causas, **392**
 definición, 391
 diagnóstico, 392-393
 auxiliares, 393-394
 ortostática, 393
 persistente, 393
 síndrome nefrótico, 393
 transitoria, 393
 vías urinarias, anomalías, 393
 fisiopatología, 391-392
 persistente, 402
 significativa, 1405
 tratamiento, 397
 Proteoglicanos, fragmentos, 1162
 Proteólisis, **205**
 Protésicas, válvulas, 1267
 Prótesis, **1174**
 Proteos, 982
 mirabilis, infección, 455
 Protodiastólico, galope ventricular, 323
 Protones, bomba, 531, 536
 inhibidor(es), 522, 528
 Protoporfirina eritrocitaria libre, 1239
 Protrombina, **1272**
 tiempo(s), *488, 1061, 1063*, 1271, *1273*, **1274**
 prolongación, **944**
 Proximal(es), acidosis tubular renal, **907**
 células tubulares, 476
 polineuropatía asimétrica, **84**
 Proyecciones intracerebrales serotoninérgicas,
 alteración, 707
 Prozona, fenómeno, 1001
 PrP, gen, 822
 Prueba, diagnóstica, sensibilidad y especificidad,
 cálculo, **1531**
 valores predictivos, **1533**
 valor diagnóstico, 1530-1535
 predictivos, 1532-1533
 ROC, curvas, 1532
 sensibilidad y especificidad, 1531-1532
 sesgo(s), 1534-1535
 búsqueda, 1535
 incorporación, 1535
 revisión diagnóstica, 1535
 verosimilitud, índices, 1533-1534
 Prurito, 272, 615, 1119, **1126**, 1292, *1440*
 intenso, 618, 1324, 1334
Pseudomonas aeruginosa, 547, 641, **642**, 823,
 967
 infecciones graves, 1498
 Psicógena, polidipsia, **107**
 Psicológico, apoyo, 1464
 Psicomotriz, agitación, **862**
 Psicosexuales, trastornos, 891-894
 diferenciación, 891-892
 diferencias cognoscitivas, 891-892
 sexual, identidad, 891
 disfunciones sexuales, 892-893
 deseo, 892
 dolor, 892
 enfermedad médica, 892
 excitación, 892
 orgásmicos, 892
 sustancias, inducido, 892-893
 identidad sexual, 894
 parafilias, 893-894
 exhibicionismo, 893
 fetichismo, 893
 frotteurismo, 893
 masoquismo, 893
 no especificada, 894
 pedofilia, 893
 sadismo, 893
 voyeurismo, 894
 Psicosis, 1203
 afectiva, **839**
 causas orgánicas, **858**
 fármacos que pueden originar, **858**
 Psicósomáticos, trastornos, 884-890
 artificiales, 889-890
 definición, 884
 somatomorfos, 884-888
 Psicoterapia, 716, 859
 Psicótico leve, trastorno, **857**
 Psicotrópicos, agentes, 104
 Psiquiátricos, trastornos, 837
 Psíquico, embotamiento, 852
 Psoriásicas, costras, 1120
 Psoriasis, **441**, **1125**, 1312, 1338-1340, 1341
 datos epidemiológicos, 1339
 definición, 1338-1339
 diagnóstico, 1340
 fisiopatología, 1339-1340
 histopatología, 1340
 tratamiento, 1340
 Ptois palpebral, 765
 Pubarca, 155
 Puberal(es), gonadotropinas séricas, **153**
 normal, agrandamiento testicular, **153**
 Pubertad precoz, **622**
 Publicación, sesgo, **1550**, 1551
 Puentes coronarios, uso, 382
 Puestow, cirugía, 582
 Pulmón, abierto, biopsia, **651**
 cáncer(es), 696-704, 1470
 células pequeñas, **701**
 clasificación, 698-702
 comparación, **698**
 datos epidemiológicos, 696-697
 etiología, 697
 manifestaciones clínicas, 702-704
 metástasis extratorácicas y paraneoplá-
 sicas, 703
 procedimientos generales, 703-704
 patogenia, 697
 pronóstico, 704
 células pequeñas, carcinoma, 162
 trasplante, 662
 Pulmonar(es), absceso(s), 519, 627, 641, **641**,
 672-678
 anatomía patológica, 672
 causas, 673-674
 complicaciones, 677
 datos epidemiológicos, 672
 definición, 672
 diagnóstico, auxiliares, 675
 fisiopatología, 672-673
 manifestaciones clínicas, 674-675
 microorganismos implicados, **673**
 pacientes, antibióticos parenterales emplea-
 dos, **676**
 mortalidad, factores que incrementan,
 677
 profilaxis, 678
 pronóstico, 677-678
 tratamiento, 675-677
 alteraciones, 507
 alveolos, 1082
 arterias, **1190**
 biopsia, 652
 calcificaciones, 407
 cáncer, 627, 685, 1467
 carcinoma, 161, 697
 estado fisiológico, **703**
 células cancerosas, 697
 colapsos, **668**
 congestión, 277
 cortocircuitos, **1010**
 edema, 1407
 agudo, 492
 embolia, **1129**
 enfermedad, 743
 intersticial, 1216
 hiperflujo, **330**
 hipertensión, **285**
 pacientes, 330
 infarto, **634**, **921**, **1256**
 infección, 1024
 infiltrado intersticial, 1083
 manifestaciones, 1192
 metástasis, 644, 1469-1472
 definición, 1469
 diagnóstico, 1470
 auxiliares, 1470-1471
 manifestaciones clínicas, 1470
 patogenia, 1469-1470
 tratamiento, 1471-1472
 parénquima, 643, 646
 resecciones, **314**
 trastornos, **957**
 tromboembolia, **634**
 tuberculosis, 168. Véase también Tuberculo-
 sis, pulmonar,
 hallazgos radiológicos, 683
 laboratorio, datos, 683-684
 valvulopatía. Véase Cardiopatía(s), valvular
 reumática.
 Pulpejos, necrosis, 1202
 Pulso(s), ausencia, **1190**
 yugular, onda a, 311
 Punción lumbar, cefalea, 718
 Pupilómetros, 86
 Purgantes, 932
 Purgas, **865**
 Purificados, derivados proteínicos, 679
 Purina(s), biosíntesis, aumento, **1167**
 metabolismo, 1166
 Purkinje, fibras, 353
 Púrpura, 1338
 anafalatoide, 439
 nefritis, **389**
 palpable, **1189**, **1190**
 trombocitopénica, idiopática, **1021**
 trombótica, 1244
 Pus, derrame. Véase Empiema.
 presencia, **972**
 Pústulas, 1319
 Putamen y cápsula interna, hemorragia, 815
 QRS, alargamiento, 309
 Queilosis, **539**
 Quellung, reacción, 650

- Quemaduras, **211, 426, 634, 916**, 948-951, 1276, **1276**
 clasificación y fisiopatología, 949-950
 enfermedades asociadas, 950
 extensión, 949-950
 localización, 950
 profundidad, 949
 complejas, 949
 datos epidemiológicos, 949
 definición, 948-949
 extensas, **1514**
 tratamiento, 950-951
- Queratán, sulfato, 1162
- Queratinización folicular anormal, 1319
- Queratinocitos, necrosis, 1330
- Queratitis, 1053
 epitelial, 1361
- Queratoconjuntivitis, atópica, 1325
 sicca, 1216
- Queratoconos, 1325
- Queratodermia blenorragia, 1218
- Queratosis, 1325
 pruriginosa aguda, 607
- Quervain, tiroiditis, 119
- Quiasma, 101
- Quilotórax, **634**
- Química sanguínea, **923**
- Químicos, agentes, anemia hemolítica, **1241**
 hemolisis, 1243
- Quimiocinas, 1014
- P-Quimiocinas, receptor 5, 1016
- Quimioterapia, 604, 612, **916, 1089**, 1284, 1447
 combinada con radioterapia, 701
 panhipoplasia medular, **1268**
 sola, 701
 toxicidad. Véase Fármacos, nefrotoxicidad y radioterapia, 212
- Quinagolida, 106
- Quinidina, **767, 933, 1499**
- Quinina, sulfato, **1114**
- Quinolonas, 689, 1497
- Quirúrgica, infección, **973**
 intervención, **241**
- Quiste(s), dermoide, **496**
 fibroide, **920**
 folicular hemorrágico, **920**
 ingestión, 1115
 ovárico(s), **920**
 benignos, 1453
 rotura, **920**
 torsión, **920**
 perifoneales, **496**
 renales, crecimiento, 450
- Quística, enfermedad medular, 404
 fibrosis, **43, 638**
- Rabdomiólisis, **446**, 1083
 aguda, **869**
- Rabdomiosarcomas, 1474
- Rabia, **829**, 832-833
- Rabson-Mendenhall, síndrome, **43**
- Racimos, cefalea, **708**
- Radiación, **729**
 gastritis. Véase Gastritis.
- Radiaciones, **634**
 ionizantes, 1296
- Radicales superóxido, producción, 1407
- Radioalergoabsorbencia, prueba, 1380
- Radiografía convencional, **923**
- Radioinmunoanálisis, 114
- Radiométrico, sistema, 684
- Radionúclidos, estudio, 510
 ventriculografía, 383
- Radioterapia, 612, 701, 1447
 panhipoplasia medular, **1268**
 radical, 1460
 respuesta, **698**
- Rai y Binet, clasificación, **1290**
- Raíz, L5, lesión, 1151
 valoración, 1142, 1152
 S1, irritación, 1151
 valoración, 1152
- Rama, bloqueo, 341
- Ramsay-Hunt, síndrome, 727, 1057
- Ranitidina, 503, 505, **536, 933**
- Ranson, criterios, 570, 575
- Raquidea, estenosis, 1153
 lesión, 1140
- Raquitismo, 132
- Rasmussen, síndrome, 1346
- Raynaud, fenómeno, 1181-1183, 1212, 1214, **1217**, 1313
 características, **1182**
 diagnóstico, 1182
 auxiliares, 1182
 evolución y asociaciones frecuentes, 1182-1183
 incompleto, 1181
 patogenia, 1181-1182
 tratamiento, 1183
 fármacos, 1183
 medidas generales, 1183
 quirúrgico, 1183
- Rayos X, exposición, 1347, 1348, 1366
- Razonamiento clínico, 3-5
 experto, 4
- Reacción, inflamatoria sistémica, síndrome, **914**.
 Véase también Sepsis, y síndrome de reacción inflamatoria sistémica.
 ventricular incontrolada, fibrilación auricular, 359
- Reactividad vasomotora, aumento, **1406**
- Realimentación, síndrome, **909**
- Reanimación, ABC, 947, **947**
- Receptiva, afasia. Véase Disfagia, y afasia, evaluación y clasificación.
- Receptor(es), AT-1, bloqueador(es), 241, 243
 H2, 531, 535, 605
 bloqueadores, tratamiento, **648**
 múltiple, antidepresivos, 845
 único, antidepresivos, 845
- Recidiva, patrones, **770**. Véase también Convulsiones.
- Recombinante, plasminógeno histico, 809
- Rectal, estenosis, **514**
 prolapso, 559
 mucoso, 559
 sangrado, **552**
 sensibilidad, **512**, 514
 tacto, 474, 510
- Recto, examen digital, 612
- Rectoanal, ultrasonido, 514
- Rectoceles, **514**, 1416
- Rectocolitis aguda, 1098
- Rectorragia, **552**
- Recurrente(s), cálculos, 470
 infección de vías urinarias, **458**
 trastorno depresivo, **839**
- Recursos, racionamiento, 10
- Reductasa, enzima aldosa, 75
- 5a-Reductasa, 474
- Reed-Sternberg, células, **1293**
 origen clonal, células malignas, 1292
- Reflujo, esofagogástrico, enfermedad, 518-522
 complicaciones y secuelas, 521-522
 definición, 518
 diagnóstico, auxiliares, 520
 epidemiología, 518
 fisiopatología, 518-519
 historia natural, 519
 manifestaciones clínicas, 519
 profilaxis, 521
 pronóstico, 522
 rehabilitación, 522
 riesgo, factores, 518
 tratamiento, 522
 diagnóstico, 520
 profilaxis, 521
 esofagitis, 536
- Región lumbar, tumor palpable, 477
- Regional(es), ganglios linfáticos, **1474**
 Nódulo linfático, **1480**
 y retroperitoneal, adenopatía, 1479
- Regurgitación, 519, 520, 1091
- Rehabilitación, 25. Véase también Medicina, física y rehabilitación.
- Reinfección, tuberculosis. Véase Tuberculosis, pulmonar.
- Reintubación, **648**
- Reiter, síndrome, **441**, 989, 1193. Véase también Artritis, reactiva, diagnóstico, auxiliares, 1218 etiología, 1218 manifestaciones clínicas, 1218 patogenia, 1218 tratamiento, 1218
- Relajación, 793
 técnicas, 251
- Relajantes musculares, uso, **667**
- Relevante, pregunta clínicamente, **1549**
- Remitente, fiebre, 962
- Renal(es), absceso, 459-461
 aguda, insuficiencia, **446**
 alteraciones, 1202-1203
 arterias, **1190**
 biopsia, 390
 cálculos, 469
 cálices, 470
 carcinoma, 388, 476-479
 anatomía patológica, 477
 clasificación, 477
 datos epidemiológicos, 476
 definición, 476
 diagnóstico, auxiliares, 478
 estadificación, 478
 etiología, 476
 manifestaciones clínicas, 477-478
 pronóstico, 478
 tratamiento, 479
 crónica, insuficiencia, 729
 daño, factores que coadyuvan, **248**
 enfermedad, **224, 241**
 falla, **1256**
 flujo sanguíneo, 227, 399, 445
 reducción, 278
 función, 251
 hipertrofia, 402
 infarto, **388**
 insuficiencia, **47, 55, 58, 84**, 213, 633, 1112, 1421-1422
 pelvica, **388**
 postrasplante, **1254**
 prostaglandina-E2, 497
 prostaglandinas, 228
 quistes, **1254**

- sombras, 471
 terminal, enfermedad, incidencia, 447
 trasplante, **83**, 180, 1302. *Véanse también*
 Crónica(o), insuficiencia, renal;
 Secundaria(s), dislipidemias.
 complicaciones, 423-424
 infecciones, 424-425
 tuberculosis. *Véase* Tuberculosis, genitouri-
 naria.
 diagnóstico, auxiliares, 1066
 manifestaciones clínicas, 1065
 patogenia, 1065
 ultrasonido, 389, 394
 ultrasonografía, 390
 Rendu-Osler-Weber, enfermedad, 508
 síndrome, **1371**
 Renina, **159**, **224**, 471
 neoplasia secretora, **230**
 plasmática, actividad, 235-236
 Renina-angiotensina, sistema, 176
 tisular, sistema, 281
 Renina-angiotensina-aldosterona, eje, activación,
 497
 sistema. *Véase* Hipertensión, arterial, sisté-
 ma, fisiopatología.
 activación, 278
 Renovascular, hipertensión arterial, 1187. *Véase*
 también Hipertensión, arterial, sis-
 témica, secundaria,
 anatomía patológica, 235
 diagnóstico, 235-236
 arteriografía, 236
 Doppler, ultrasonido, 236
 renina plasmática, actividad, 235-236
 renograma, captopril, estímulo, 236
 urografía excretora, 236
 tratamiento, 236
 Repaglinida. *Véase* Insulina(s), secreción, fárma-
 cos que aumentan,
 acción, mecanismo, 57
 sitio, **57**
 glucemia, efectos, **57**
 hipoglucemia, causa, **57**
 Repentino, eritema girado. *Véase* Enferme-
 dades), sistémicas, manifestacio-
 nes cutáneas.
 Reperusión, 808-809
 Repetición, embolias, 346
 Repetida, obstrucción nasal, 1379
 Repetitivo, traumatismo articular. *Véase* Artritis,
 traumática.
 Repolarización ventricular, periodo vulnerable,
 361
 Reposo, 296-297
 disnea, 301
 dolor, **379**
 Reserva funcional renal, pérdida, 402
 Residual, esquizofrenia, 856
 prostatitis bacteriana crónica, 467
 volumen, 661
 Resonancia magnética, 758, **923**
 imagen, 114, 741
 nuclear, 316
 angiografía, 345
 Resorcinoles, 695
 Respiración, 947
 Respiratoria(s), alteraciones, 406-407
 enfermedades, 1021-1025
 insuficiencia, **47**, 797
 progrésiva aguda, insuficiencia, 569
 Respiratorios, padecimientos, 191
 Resultado(s), cómo usar e interpretar, 1525
 comparación, 1536
 contradictorios, estudios, **1548**
 distintas medidas, cálculo e interpretación,
 1541
 interpretación, 1539
 variable, selección, 1540
 Retardada, dentición, 168
 Reticular, sistema activador, 739
 Reticulo endoplásmico liso, estructura, 340
 Reticulocitos, 1235
 cifra, 1233
 corregidos, 1246
 cuenta, 1245
 Reticulocitosis, 488, 1229
 Reticulosarcoma, **1300**
 Retina, arteria central, oclusión. *Véase* Ocu-
 lares), enfermedad vascular,
 compresión externa, 1365
 embolia, 1365
 obstrucción no embólica, 1365
 tratamiento, 1365
 desprendimiento, **51**, 1368
 fibras nerviosas, 1364
 tracción, 1356
 Retiniana(s), enfermedad hipertensiva. *Véase*
 Ocular(es), enfermedad vascular,
 clasificación, 1364
 definición, 1363-1364
 diagnóstico diferencial, 1364
 patogenia, 1364
 fotocoagulación, 59
 hemorragia(s), **51**, 1107, 1412
 lesiones, 1008
 migraña, **708**
 Retinitis, 1045
 Retinoico, ácido, 1321
 Retinopatía, **70**, 1364
 proliferativa, **52**
 Retrógrada, eyaculación, **87**
 Retroorbitario, dolor, 1060
 Retroperitoneales, Nódulos linfáticos, **1479**
 Retroperitoneo, tumores, 1140
 valoración, 1478
 Retrosternal, dolor, 1028
 Retroviral agudo, síndrome, 1026
 Reumática(s), cardiopatía. *Véase* Cardiopatía(s),
 valvular reumática.
 fiebre, 300. *Véase también* Artritis, reactiva,
 definición y etiología, 1219
 diagnóstico, 1219-1220
 manifestaciones clínicas, 1219
 tratamiento, 1220
 valvulopatía(s), 300, **810**
 Reumatismo palindrómico, 1198
 Reumatoide, factor, **1161**
 Reumatoideo(s), factor, **1009**, 1198
 Nódulos, **1198**, **1200**
 Revisión diagnóstica, sesgo, 1535
 Reye, síndrome, 833-834, 963, 1058, 1064
 RIBA, prueba, 595
 Rich, focos, 827
 Riedel, tiroiditis. *Véase* Invasiva, tiroiditis fibro-
 sa.
 Riego coronario, trastorno, 337
 Riesgo, cardiovascular, control de factores, 46
 cononario, factores, reducción, 288, 289
 factores, 1526
 reducción, **1541**
 Rifabutina, 689
 Rifampicina, **57**, **435**, **486**, 488, 685, 828, **858**,
 1023, **1075**
 dosis diaria, **687**
 presentación, **687**
 reacciones adversas, **687**
 Rifapentina, 689
 Riluzole, 762
 Ringer lactada, solución, **1435**
 Rinitis, alérgica, 1324, 1379-1382, 1391
 definición, 1379
 diagnóstico, 1380
 diferencial, 1380-1381
 pruebas, 1380
 manifestaciones clínicas, 1379-1380
 tratamiento, 1381-1382
 no alérgica, 1380
 vasomotora, 1381
 Rinocerebral, mucormicosis, 69
 Rinoendoscopia, 1393
 Rinorrea, **1393**
 Rinovirus, 654, 1384, **1384**, **1391**
 Riñón(es), 1077. *Véase también* Hipertensión,
 arterial, sistémica, fisiopatología.
 artificial, 416
 deterioro funcional, 451
 enfermedad quística, 450
 esponjoso medular, 452
 poliquísticos, 420
 sodio y agua, retención, 278
 tumor de células yuxtglomerulares, 176
 y vejiga, bacterias uropáticas, 454
 Ritmo, 354
 circadiano, trastornos, **881**
 idioventricular, bloqueo AV de tercer grado,
 369
 trastornos, **810**
 Ritonavir, 1023
 absorción, **1039**
 almacenamiento, **1039**
 dosis recomendada, **1039**
 efectos secundarios, **1039**
 fármacos, interacción, **1039**
 metabolismo, **1039**
 nombre comercial, **1039**
 presentación, **1039**
 tratamiento, VIH, 1036
 vida media en suero, **1039**
 RNA, niveles altos, 596
 nuclear, factor exportador, **1015**
 retrovirus, 1013
 viral, niveles plasmáticos, **1036**
 virus, 587
 ROC, curvas, 1532
 Rochalimaea henselae, 1029
 Rodilla(s), artralgias no migratorias, 439
 artritis infecciosa, 1173
 dolor, **1160**
 osteoartritis, tratamiento estandarizado, 1163
 reemplazo articular, 1164
 Romberg, prueba, 720
 signo, 926
 Rombo, síndrome, 1346
 Ronquera, 1399
 Roséola tifoidea, 987
 cultivo, 988
 Rosiglitazona, dosis, **55**
 efectos secundarios, **55**
 presentación, **55**
 Rotavirus, 993-994
 Roth, manchas, 1008, **1009**
 Rotor, síndrome, **486**, 488
 Roux, cirugía en Y, 530
 Rubelosis, 1311

- Rubéola, 830
 congénita, **38, 43**
 virus, 1197
- Rubor, **944**
- Rubra pilaris*, pitiriasis, **1341**
- Russell, víbora, veneno, 1222
- Sabin y Feldman, prueba, 1117
- Sacarina, 49
- Sacroileítis, 1141
- Sadismo sexual, 893
- Safenectomía, 376
- Sagestaken-Blakemore, sonda, 504
- Sal, hambre, 140
 inadecuada ingestión, 452
 pérdida, 404
 renal, **426**
 y agua, acumulación, 311
 retención, 435
 y pimienta, lesiones, 404
- Salchicha, dedo, 1218
- Sales litógenas, cristalización, 468
- Salicilatos, **912, 933, 1138**
 intoxicación, 942-943
 alteraciones de laboratorio, **944**
 manifestaciones clínicas, **943**
- Salicilismo, 963
- Salientes ósea, presión prolongada, **751**
- Saligeninas, 695
- Salivales, glándulas, 726
- Salmonella*, 329, 562, 985, 1029, 1099
 bacteriemia recurrente, **1021**
choleraesuis, 985
enteritidis, 1218
hirschfeldii, 986
paratyphi, 986
schottmuelleri, 986
typhi, 986
- Salmonelosis. Véase Fiebre(s), tifoidea, y salmonelosis.
 definición, 990
 inmunodeficiencia adquirida, síndrome, 990-991
 manifestaciones clínicas, 990
 patogenia, 990
 tratamiento, 991
- Salpingooforitis, **920, 1430**
- Salud, Organización Mundial. Véase OMS.
- Sangrado, gingival, **327**
 tiempo, 1161
- Sangrante, úlcera, 522
- Sangre, administración, control, 1012
 pérdida, 1234
 periférica, células maduras, 1256
 eosinófilos, 1260
 estudios, 1286
 frotis, 1231
 leucocitos totales, valores, 1258
 productos, reacción, **1327**
- Sanguínea, pérdida, 1238
 presión, **240**
 química, **239, 703**
- Sanguíneo(s), flujo, 913
 lípidos, 189
 volumen, **1228**
- Saquinavir, absorción, **1039**
 almacenamiento, **1039**
 dosis recomendada, **1039**
 efectos secundarios, **1039**
 fármacos, interacción, **1039**
 metabolismo, **1039**
- nombre comercial, **1039**
 presentación, **1039**
 tratamiento, VIH, 1036
 vida media en suero, **1039**
- Sarcoidosis, **107, 180, 487, 491, 496, 598, 599, 670, 708, 729, 1079**
- Sarcoma(s), **135, 1482**. Véase también Partes blandas, sarcomas,
 estadios, clasificación, 1473-1474
 grado histológico, **1473**
 inmunoblástico, **1298**
 partes blandas, diagnóstico, 1473
 evolución natural y pronóstico, 1473-1474
 TNM, estadios, **1474**
- Sarcoptes scabiei hominis*. Véase Escabiasis.
- Sardónica, risa, 1003
- Satélites, ganglios, 1444
- Saturnismo agudo, **921**
- SAVE, estudio, 277
- Scarff-Richardson-Bloom, sistema, 1445
- Schaumann, síndrome, 579
- Schiff, ácido peryódico, 441
 bases, **75**
- Schilling, prueba, 539, 580
- Schirmer, prueba, 1192
- Schistosoma, haematobium*, infestación, 389
mansoni, fuentes, **1095**
 hallazgos clínicos, **1095**
 método diagnóstico, **1095**
 sitio de infección, **1095**
 tratamiento, **1095**
- Schleim, conducto, 1361
- Schwann, células, 75, 794
 degeneración, 795
- Schwannoma, **779**
- Scopulariopsis brevicaulis*, 1124
- Scrapie, 821
- Sebo, producción, aumento, 1319
- Seborreica, dermatitis, **1125**
- Seca, conjuntivitis. Véase Conjuntivitis.
- Secreción, hormonal ectópica, síndrome, 158-163
 definición, 158
 etiopatogenia, 158-159
 manifestaciones clínicas, 159-160
 tubular, disminución, **1490**
- Secretor, adenoma hipofisario, **112**
- Secretoria, otitis media, **1388**. Véase también Otitis, media.
 definición y etiología, 1388
 diagnóstico, 1388
 tratamiento, 1388
- Secundaria(s), amenorrea, 1419
 angina inestable, 290
 cefalea. Véase Cefalea,
 dislipidemias. Véase Dislipidemias.
 fármacos, glomerulopatía. Véase Fármacos,
 nefrototoxicidad.
 fibrinólisis, 1275, 1277
 hemocromatosis, **1278**
 hipertensión, 222
 lesión neurológica. Véase Craneoencefálico,
 traumatismo,
 trombocitosis, 7265
- Secundario, aldosteronismo. Véase Hiperaldosteronismo.
 hiperparatiroidismo, 178
 trastorno hemostático, 1275
- Sedación, 793
- Sedantes, 929, 935
 hipnóticos, 930
 sobredosis, **910**
 uso, **667**
- Sedentaria, vida, 185
- Sedentarismo, **41, 52, 56, 71**. Véase Aterosclerosis, factores de riesgo,
 ejercicio moderado, **813**
- Sedimento urinario, estudio, 455
- Segmentectomía, 700
- Segmento, P-R, depresión, 351
 ST, 362
 alteraciones, 340
 inespecíficas, 337
 anormalidades, 294, 294, 348
 cambios electrocardiográficos, 291
 depresión, 308
 transitoria, 293
 descenso, 323
 desviaciones, 290
 elevación, 296, 348, 405
 ST-T, 287
 alteraciones, 288
- Seguimiento, duración, 1542
- Segundo grado, bloqueo AV, 367
 quemaduras, 949
- Selectivos, depresores, 934, 936-937, 938
- Selenio, 610
- Selenio-colesterol, uso, 230
- Semen, 1041
 análisis, 151
 proteína, alergia, **1438**
- Seminal, vasculitis, 467
- Seminoma(s), estadio, clasificación, 1479
 puro, tratamiento. Véase Testículo(s), cáncer.
- Sengstaken-Blakemore, sonda, 493
- Senil, catarata, 1367
- Seno(s), aórtico, aneurismas, 332
 endodérmico, tumor, **1452**
 enfermedad, **810**
 paranasales, anormalidades, **1190**
 inflamación e infección, 1390
- Sensibilidad, teoría, 1523, **1524**
 y especificidad, 1531-1532
 prueba, **1534**
- Sensitiva(o), disfunción, 755
 puro, síndrome, 812
- Sensitivo-motor, síndrome, 812
- Sensorimotora, polineuropatía, **86**
- Sepsis, **486, 487, 489**
 abdominal, 1496
 bacteriana, **1021**
 clínica, 973
 grave, **917, 975**
 peripaneálica, 577
 y síndrome de reacción inflamatoria sistémica, 972-975
 datos clínicos, 974
 definiciones, 972
 diagnóstico, 972-973
 fisiopatología, 973-974
 tratamiento, 974-975
- Septicemia, 642, **643**
- Séptico, choque, 973. Véase también Choque, estado.
 factores predisponentes, **916**
- Sérica(s), ferritina, **1279**
 gonadotropinas puberales, **154**
- Sérico, complemento, 393
 hierro, **1279**
- Serie roja, aplasia pura, 1233
- Serina, proteinasa 3, 1185
- Seroconversión, 1018. Véase también Inmunodeficiencia humana, virus, infección.
- Serositis, **1205**
- Seroso, líquido pleural, **642**

- Serotonina, 843, **845**, **915**
 recaptura, inhibidores selectivos, 845
- Serpiente, mordedura(s), 1242, **1276**
- Serrada, 329, 982
- Sertoli, células, síndrome, **150**
 y Leydig, células, tumores, 1480
- Sertoli-Leydig, tumor, **1452**
- Sertralina, **845**
- Sesgos, 1534-1535
- Seudoabdomen agudo, 1502
 frecuencia, **1501**
- Seudodiabetes urémica, 406
- Seudogota, 1161
- Seudohiponatremia, 900
 isotónica, 901
- Seudomixoma peritoneal, **496**
- Severa, hipertensión arterial, 421
- Sexo, aversión, trastorno, 892
 seguro, 1429
- Sexual(es), disfunciones. Véase Psicosexuales, trastornos,
 fantasías, 892
 hormonas, 99, 406, 473
 identidad, 891
 orientación, 891
 papel, problemas, **716**
 promiscuidad, **1456**
- Sheehan, síndrome, 130
- Shell vial, prueba, 1046
- Shiga, toxina, 996
- Shigella, 996, 1029, 1099, 1218
 boydii, 996
 dysenteriae, 543, 547, 996
 flexneri, 996
 infecciones, 548
 sonnei, 996
- Shigelosis, 996-998
 definición, 996
 diagnóstico, 998
 epidemiología, 996
 etiología, 996
 manifestaciones clínicas, 997
 patogenia y fisiopatología, 997
 prevención, 998
 tratamiento, 998
- Sibilancias, 656, 692
- SIDA, 966, 1296. Véanse también Adquiridas), síndrome de inmunodeficiencia; Inmunodeficiencia adquirida, síndrome.
 complejo demencial asociado, 1028
 demencia. Véase Demencia, asociada, 1026
 relacionada, 1080
 desarrollo, 1017, 1020
 enfermedades indicadoras, **1021**
 epidemia, 1012, 1018
 muerte, riesgo relativo, **1020**
 paciente(s), 683, 824, 970
 diarrea, 1029
 escabiasis, 1120
 esofagitis, 1029
 fiebre tifoidea, 991
 infección sistémica, 1228
 mortalidad y supervivencia, carga viral, relación, **1020**
 prurito, 1120
 salmonelosis, 992
 Pneumocystis carinii, neumonía, 1128
 primera neoplasia relacionada, 1476
 tratamiento, 573
 y absceso pulmonar, pacientes, evolución, **678**
- Sideroblástica, anemia, **1278**
- Sífilis, 332, **441**, **561**, **599**, **729**, 978-981, **1317**
 congénita, 981
 diagnóstico, 980-981
 epidemiología, 978
 estadíos, **979**
 etapa, **979**
 etiología, 978
 fisiopatología, 978
 laboratorio, cambios, **979**
 manifestaciones clínicas, 979-980
 patogénesis, 978-979
 síntomas, **979**
 terciaria, 980
 tratamiento, 981
 y SIDA, 1030-1031
- Sifilítica, laringitis. Véase Laringitis, definición y etiología, 1396
 diagnóstico, 1397
 manifestaciones clínicas, 1397
 tratamiento, 1397
- Sigmoidoscopia, 560, 611
- Significativa, lesión cefálica, **946**
- Silenciosa, cardiopatía isquémica, **52**
 isquemia coronaria. Véase Cardiopatía(s), isquémica,
 diagnóstico, 293
 fisiopatología, 293
 pronóstico, 293
 tratamiento, 293
- Silente, isquemia, 293
- Silicosis, **674**
- Silla, montar, anestesia, 1143
 nariz, 1186
 turca, 109
 destrucción, 109
 ensanchamiento, 101
 vacía, 104
- Simio, virus de la inmunodeficiencia, 1014
- Simpática, innervación, 320
- Simpatomiméticos, **513**
 fármacos, **814**
- Simple(s), azúcares, 43
 fobia. Véase Ansiedad.
- Sincital respiratorio, virus, 654
- Síndrome urémico, tratamiento. Véase Crónica(o), insuficiencia, renal,
 acidosis, 413
 alteraciones cardiovasculares, 415
 anemia, 414
 hemorragia, 414
 hiperpotasemia, 413
 osteodistrofia renal, 413-414
- Sinovial(es), articulaciones, 1155
 membrana, 1158
 sarcomas, 1475
- Sinovias, **1217**
 articular, 1137
 crónica, 1197
 traumática. Véase Artritis, traumática.
- Síntesis androgénica, inhibición, 475
- Sintética(o), fenotipo, 260
 hormona paratiroidea humana, 175
- Sintomática, disfunción ventricular sistólica izquierda. Véase Insuficiencia, cardíaca, congestiva,
 angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora, 281-282
 calcio, antagonistas, 281
 digoxina, 279-280
 consideraciones generales, 280
 diuréticos, 277-279
- consideraciones prácticas, 278-279
 ejercicio físico, 283
 orales, agentes inotrópicos, 283
 tratamientos auxiliares, 282-283
 antiarrítmicos, agentes, 282-283
 anticoagulantes, 282
 bloqueadores beta, 283
 vasodilatadores, 280-281
- Sinusal, nodo, 360
 ritmo, 311
 taquicardia, 798
- Sinusitis, **61**, 823, 1380-1394
 aguda, clasificación, **1392**
 etiología microbiana, **1391**
 clasificación, 1392
 complicaciones, 1393
 concepto, 1390
 diagnóstico, 1392-1393
 auxiliares, 1392-1393
 epidemiología, 1390
 etiología, 1390-1391
 factores predisponentes, **1391**
 fisiopatología, 1390
 manifestaciones clínicas, 1392
 tratamiento, 1393-1394
- Siringomielia, **1181**
- Sistema, biliar, inflamación crónica, 613
 enterocromafin, células, 1029
 inmunitario, neoplasias, 1296
 nervioso central. Véase SNC.
 alteraciones, **149**, **516**
 criptococosis, 1080
 depresión, **910**
 enfermedades, 507
 infecciones, oportunistas, 1026-1027
 virales, formas y causas, 830
 intoxicación por depresores, 934-938
 atención psiquiátrica, 938
 clasificación, 934
 diagnóstico, 934-937
 tratamiento, 937-938
- linfoma primario, 1028
 neoplasias, **777**, **777-788**
 clasificación, **777-778**
 diagnóstico, auxiliares, 780-782
 manifestaciones clínicas, 778-780
 médula espinal, tumores, 787-788
 neoplasias intracraneales específicas, 783-786
 tratamiento, 782-783, 787
 neuronas motoras, 760
 neurotransmisores, **845**
 principales infecciones virales, tratamiento antiviral, **832**
 traumatismo, lesiones, **513**
 tumores, **667**
 localización más frecuente, **779**
 venoso, disfunción, 344
- Sistemática, revisión, 1549
- Sistémica(s), afección, 432
 embolia, 303
 hipertensión arterial, 1405. Véase también Aterosclerosis, factores de riesgo.
 infecciones granulomatosas, 466
 pruebas audiológicas, **1375**
 vasodilatación arterial, 1411
- Sistólica(o), hipertensión arterial, **229**
 presión, arterial, 218, **218**, 219, 221, **808**
 cifras, 247
 soplo, 307
 y diastólica, hipertensión arterial, **230**

- Sjögren, síndrome, **107**, 120, **441**, 1191-1193, 1214
 definición, 1191
 diagnóstico, 1192
 epidemiología, 1191
 manifestaciones clínicas, 1191-1192
 patogenia, 1191
 tratamiento, 1193
- SNC. Véase Sistema, nervioso central.
 depresores, sobredosis, esquema de tratamiento, **938**
 fármacos depresores, sobredosis, evaluación clínica, **934**
 linfoma primario, **1021**
- Sneedon, síndrome, 1222
- Sniffing, **874**
- Sobreactividad, periodos, **865**
- Sobrealimentación, **56**
- Sobrepeso, 34, 51, 196, 222
 disminución, **53**
 tratamiento, evaluación y decisión, **188**
- Sobreposición, síndromes, **1181**, 1215-1217
 definición, 1215
 patogenia, 1215
 tejido conjuntivo, enfermedad mixta, 1215-1217
 diagnóstico, 1216
 manifestaciones clínicas, 1216
 patogenia, 1216
 tratamiento, 1216-1217
- Social, disfunción, **855**
- Sodio, **50**, 404
 balance, 431
 bicarbonato, 902, **1412**
 dosis, **905**
 inicio de acción, **905**
 carbonato, 68
 difenilhidantoinato, **1411**
 estibogluconato, 1110
 fluoruro, 174
 fracción excretada, **429**
 hidróxido, 528
 ingestión, 397
 nitroprusiato, 253, **808**
 intravenoso, **1411**
 resorción, fracción, 432
 tubular distal, 133
 restricción, 311, 500
 trastornos del ion. Véase Hidroelectrolítico, desequilibrio,
 hipernatremia, 901-902
 hiponatremia, 900-901
- Sodio-potasio, bomba, 279
- Sofocación, 286, 951
- Solitario, adenoma folicular, **112**
 Nódulo tiroideo, 116-118
 diagnóstico, 116-118
 manifestaciones clínicas, 116
 tratamiento, 118
 tumor corticosuprarrenal, 176
- Soluciones salinas, administración, 430
- Solutos, absorción renal, trastornos primarios, **107**
 agua libre, pérdida, 902
- Solventes, 874
- Somatización, trastorno, **884**, 887
 diagnóstico diferencial, 887
 paciente, características, 887
- Somatomedinas A-C, 168
- Somatomorfo(s), trastorno(s), **884**. Véase también Psicósomáticos, trastornos, conversión, 886-887
 manifestaciones clínicas, 887
 dismórfico corporal, 887-888
 dolor, 886
 hipocondriasis, 884-886
 diagnóstico diferencial, 886
 manifestaciones clínicas, 885
 tratamiento, 885
 indiferenciado, 888
 manejo general, **888**, 888-889
 actitud tranquilizadora, 888
 consultas médicas subsecuentes, organización, 889
 medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas, 889
 moderación diagnóstica, 889
 síntomas, legitimación y autenticidad, 889
 valoración psiquiátrica, 889
- Somatización, 887
 diagnóstico diferencial, 887
 paciente, características, 887
- Somatostatina, 103, **492**, 493, 494, 532
- Somatostatina, **43**
- Somniloquia, 883
- Somnolencia, 778, **819**
 leve, **934**
- Somogyi, fenómeno. Véase Hipoglucemia.
- Sonambulismo, 883
- Sopladores de vidrio, catarata, 1367
- Sorbitol, aumento, **80**
- Sordera, 1188
- Sosa cáustica, ingestión, 602
- Sostenida, taquicardia ventricular, **364**
- Stamey, pruebas, 456
- Staphylococcus*, 547, 563, 631
albus, 434
aureus, 119, 434, 460, 641, **642**, 654, 823, 967, 982
- Status asmaticus*, 694
- Stevens-Johnson, síndrome, 1329, 1332, 1361
- Streptococcus*, 751
bovis, **1009**
 celulitis, 983
pneumoniae, 119, 641, **642**, 654, 656, 823, 967
 neumonía, 1502
pyogenes, 119, 641, **642**, 1384
viridians, 434
- Strongyloides stercoralis*, **538**, 970
 fuentes, **1094**
 hallazgos clínicos, **1094**
 método diagnóstico, **1094**
 sitio de infección, **1094**
 tratamiento, **1094**
- Struma ovarii*, **495**
- Stuart-Prower, factor, **1272**
- Subaguda, endocarditis bacteriana, **199**
 tiroiditis, **119**. Véase también Tiroiditis.
- Subaórtica, obstrucción, 340
- Subaracnoidea, hemorragia, **708**, **791**, 817-819
 causas, 818
 definición, 817
 diagnóstico, 818-819
 auxiliares, 818
 manifestaciones clínicas, 818
- Subcondral, hueso, **1158**
- Subdiafragmático, aire, **924**
- Subdural, hematoma, **790**. Véase también Craneoencefálico, traumatismo, crónico, **729**
- Subfrénicos, abscesos, **634**
- Súbita, muerte, 247-248, 265
 pérdida visual, 1365
- Submaxilares, adenopatías, 1299
- Subnormal, respuesta linfoide, 1292
- Subtentoriales, lesiones, 739
- Subungueales, fibromas, 1314
- Sucralfato, **525**
- Sucrosa, 49
- Sudación, 929
 excesiva, **126**
 nocturna, 1084
- Sueño, alteraciones, **716**, 1144, **1149**
 alterado, **1150**
 apnea, **670**
 central, **910**
 espigas continuas de ondas lentas, epilepsia, **770**
- MOR, 880
 profundo, estado, 738
 tendencia, **32**
 trastornos, 860, **861**, 879-883, **1387**
 clasificación, 881-883
 internacional, **881**
 etapas, 880-881
 tratamiento, 1510-1511
- Sueño-vigilia, ciclo, trastornos. Véase Sueño, trastornos.
 transición, trastornos, **881**
- Suero, enfermedad, 1329, 1336
- Sugiura, técnica, **492**, 494
- Suicida, ideación, 860
 riesgo, **862**
- Suicidio(s), 859-863
 definición, 859-860
 diagnóstico, 860-863
 factores de riesgo, **861**
 riesgo inminente, **863**
 tasa, 1509
 valor del riesgo, edad, **862**
- Sulfas, alergia, **55**
- Sulfasalazina, 1200
- Sulfonamida(s), **487**, 592, **1342**
- Sulfonilureas, **37**, 46, **487**. Véase también insulina(s), secreción, fármacos que aumentan.
 acción, fármacos que alteran, **57**
 mecanismo, **57**
 sitio, **57**
 contraindicaciones, **55**
 glucemia, efectos, **57**
 hipoglucemia, causa, **57**
 principales, características, **56**
 tratamiento, 64
- Sulindac, **435**
- Sumitrine, 1123
- Superficial, gastritis. Véase Gastritis, crónica.
- Superficie, anticuerpo, **590**
 antígeno, **590**
- Superinfección, 970, **973**
- Superior, arteria cerebelosa, 807
- Supervivencia, curva, **1546**
- Supradiafragmáticos, Nódulos, **1479**
- Supraglóticos, tumores, 1400
- Suprarrenal(es), adenoma, 175
 enfermedades. Véase Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
 insuficiencia, 104, 139-141, 163, **164**, 858, **907**, **1032**
 definición, 139
 diagnóstico, 140
 etiología y patogenia, 140
 fisiopatología, 140
 historia, 139
 manifestaciones clínicas, 140

- medidas preventivas, 141
pronóstico, 139
rehabilitación, 141
tratamiento, 141
neoplasia, 45, 145-147
 datos epidemiológicos, 146
 definición y clasificación, 145
 diagnóstico, 147
 historia natural, 145
 manifestaciones clínicas, 146
 pronóstico, 145-146
 tratamiento, 147
tumor, 1253
Suprarrenalectomía, 475
Supratentoriales, hemorragias, 815-816
 lesiones, 740
 masas, 739
Supraventricular, taquicardia, 355
Supresión, síndrome, 927-931
 datos epidemiológicos, 928
 diagnóstico, 928-930
 alcohol, 929
 anfetaminas, 929
 cocaína, 929
 nicotina, 930
 opiáceos, 928-929
 sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, 929
 fármacos y sus manifestaciones clínicas, 930
 alcohol, 930
 anfetaminas, 930
 cocaína, 930
 nicotina, 930
 opiáceos, 930
 sedantes hipnóticos y ansiolíticos, 930
 fisiopatología, 928
 generalidades, 927-928
 tratamiento, 930-931
Supurativa, hidradenitis, 561
 otitis media. Véase Otitis, media,
 aguda, 1387
 diagnóstico, 1387
 tratamiento, 1387
Surfactantes, proteínas, 698
Sustancia(s), abstinencia, delirium, 1505
 abuso y dependencia, criterios, DSM-IV, 878
 delirium inducido, 1505
 estado de ánimo inducido, trastornos, 843
 P, 181
 tóxicas, inhalación, técnicas, 874
 trastorno, psicótico inducido, 857
 sexual inducido, 892-893
 volátiles, fuente, 874
 intoxicación. Véase Farmacodependencia,
 fisiopatología, 873-874
Sustitución, terapéutica hormonal, 169
Swan-Ganz, catéter, 957
 colocación, 1435
Sweet, síndrome, 1317, 1466
- TI, secuencia, 807
T2, secuencia, 807
T₃. Véase Triyodotironina.
 aumento, 120
 concentración sérica, 131
 y T₄, disminución, 395
T₄. Véase Tiroxina.
 aumento, 120
 concentración sérica, 131
Tabaco, 519
 adicción, 263
 humo, 263
- Tabaquismo, 77, 84, 170, 196, 606, 643, 659-660, 696, 801, 1253, 1365, 1427, 1456. Véase también Aterosclerosis, factores de riesgo,
 suspensión, hábito, 813
 inmediata, 292
Tabique(es), auricular, defecto, 327, 330
 aislado, 1010
 intervalveolares, necrosis caseosa, 1071
 interventricular intacto, estenosis pulmonar, 330
 nasal, desviación, 1391
 perforación, 299
 ventricular, defecto, 326, 330
Taenia, saginata, fuentes, 1095
 hallazgos clínicos, 1095
 método diagnóstico, 1095
 sitio de infección, 1095
 tratamiento, 1095
solum, 1104
 fuentes, 1095
 hallazgos clínicos, 1095
 método diagnóstico, 1095
 sitio de infección, 1095
 tratamiento, 1095
Takayasu, arteritis, 440, 1190. Véase también Vasculíticos, síndromes,
 clasificación, criterios, 1187
 definición y datos epidemiológicos, 1186-1187
 diagnóstico, auxiliares, 1187
 manifestaciones clínicas, 1187
 patogenia, 1187
 tratamiento, 1187
 enfermedad, 380, 1365
Tálamica, hemorragia, 815
Talasemia, 1242, 1278
Tallo, gammagrafía miocárdica, 316
Talla baja, síndrome, 167-169
 definición, 167
 diagnóstico, 168-169
 auxiliares, 168-169
 diferencial, 168
 epidemiología, 167
 fisiopatología, 168
 historia natural, 167
 manifestaciones clínicas, 168
 pronóstico, 169
 riesgo, factores, 168
 tratamiento, 169
Tallo, bambú, espina, 1195
 cerebral, lesión, 722
Tamm-Horsfall, mucoproteína, 392
Tangencial, estrés, 320
Tangier, enfermedad, 270
Taponamiento, cardíaco, 349-352
 definición, 349
 diagnóstico, auxiliares, 350-351
 etiología, 350
 manifestaciones clínicas, 350
 tratamiento, 351
 derrame pericárdico, 349
Taquiarritmias ventriculares. Véase Torsades de pointes.
Taquicardia, 126, 570, 649, 914, 943
 sinusal, 877
 ventricular, 298. Véase también Conducción, alteraciones del ritmo,
 criterios electrocardiográficos, 363
 complejo QRS, 363
 frecuencia, 363
 ondas P, 363
- ritmo, 363
taquiarritmias helicoidales, 363
tratamiento, 363
Taquipnea, 649, 914, 972
Tardía, porfiria cutánea, 1281
Tat, región activadora, 1015
Tecnecio, gammagrafía, 1143
Tecnecio-99, gammagrafía, 114
Tejido(s), adiposo, hiperplasia, 193
 biopsias, plasmacitomas, 1305
 blandos, abscesos, 988
 conectivo, alteraciones, 1468
 conjuntivo, enfermedad(es), 965, 1181, 1209, 1251
 mixta. Véase Sobreposición, síndromes, fibromuscular, proliferación, 260
 hepático, detección del anti-HCV, 595-596
 laringeo, inflamación, 1394, 1397
 maceración, 1088
 miocárdico, inflamación, 341
 óseo, lesiones, 980
 pulmonar, necrosis. Véase Pulmonar(es), absceso(s).
Telangiectasia, 1212
 hemorrágica hereditaria, 508
Temblor, 649
 rigidez y bradicinesia, triada, 747
Temperatura corporal, elevación. Véase Febriles), síndrome,
 promedio, 961
Temporal, relación, 1528
Temprana, embolectomía quirúrgica, 383
saciedad, 1029
Tendinosas, contracturas, 70
Tenosmo, 545, 1065, 1067
Tenosinovitis, 1198
Tensilón, 765
Tensión arterial, 1063
Teofilina(s), 318, 695, 933
Teológica, teoría, 9
Terapéutica(s), decisión, 24-25
 medidas, 24
Terapéutico, umbral, 25
Terapia intensiva, unidad, vasodilatadores intravenosos, uso, 283
Teratocarcinoma, 1452
Teratoma(s), 1478, 1480
Tercer, grado, bloqueo AV, 369
 quemaduras, 949
 par craneal, parálisis, 753
Terminal, enfermedad renal, 412, 692
 fase, 1465
 paciente. Véase Medicina, interna, ética.
Termoalgésica, disociación, 787
Termogénesis. Véase Obesidad.
Terror nocturnos, 883
Testicular, atrofia, 877
 biopsia, 151
 cáncer, 1468, 1470
 dolor, 1185
 masa, 552
Testículo(s), 1068
 cáncer, 1467, 1477-1481
 clasificación histopatológica, 1478
 diagnóstico, 1477-1478
 histopatología, 1478
 limitado, 1480
 manifestaciones clínicas, 1478
 diagnóstico diferencial, 1478
 tratamiento, seminoma puro, 1478-1479
 tumor no seminomatoso, 1479-1480
 tumores, células germinales, 1480-1481

- Testículo(s) (*Cont.*)
 cancer (*Cont.*)
 tumores (*Cont.*)
 secundarios, 1481
 lesión confinada, **1479**
 Testosterona, 164, 473
 disminución, **877**
 niveles, 153
 prueba puberal, **153**
 Testoxicosis familiar, **153**
 Tetania, **539**
 hipocalcémica, 1004
 Tetanoespasmina, 1002
 Tetanolisina, 1002
 Tétanos, 1002-1006
 cefálico, 1004
 complicaciones, 1004
 primarias, 1005
 definición, 1002
 diagnóstico, 1004
 epidemiología, 1002
 etiología, 1002
 fisiopatología, 1002-1003
 grave, **1003**, 1004
 gravidad, clasificación, **1003**
 leve, **1003**
 manifestaciones clínicas, 1003-1004
 moderado, **1003**
 prevención, 1006
 pronóstico, 1005
 tratamiento, 1004-1005
 Tetraciclina(s), 447, **767**, **1436**
 dosis, **459**
 recomendada, **676**
 intervalo, **459**
 Thorotrast, **620**
 administración, 623
 Tiazidas, **34**. Véase también Osteoporosis, tratamiento(s).
 uso, 243
 Tiazolidinedionas, 46. Véase tamt>iénInsu\ma(s), resistencia, fármacos que disminuyen,
 acción, mecanismo, **57**
 sitio, **57**
 efectos, **54**
 glucemia, efectos, **57**
 hipoglucemia, causa, **57**
 uso clínico, características, **55**
 Tiempo, enlentecimiento, sensación, 876
 sin tratamiento, curso de eventos clínicos, 988
 Tifoidea, **965**
 fiebre. Véase Fiebre(s), tifoidea, y salmonelosis.
 causa y patogenia, 986-987
 datos epidemiológicos, 986
 definición, 986
 diagnóstico, 989-990
 auxiliares, 989
 estado, frecuencia de síntomas, **989**
 manifestaciones clínicas, 987-989
 portadores crónicos, 615
 tratamiento, 991
 Tifomas, 989
 Timidina, trifosfato, 1063
 Timo, afección, 1070
 Timomas, 1049
 Timpánica, membrana, **1374**
 Tímpano, perforación, **1389**
 Timpanometría, **1387**
 Timpanoplastia, 1379
 Timpanostomía, inserción de tubo, **1011**
 Tinnitus, **327**, **943**, **1373**, 1373-1376
 clasificación, 1374
 no vibratorio, 1374
 sitio de lesión, **1374**
 vibratorio, 1374
 definición, 1373-1374
 diagnóstico, 1374-1375
 pruebas, **1375**
 tratamiento, 1375-1376
 enmascaramiento, 1376
 retroalimentación, 1376
 terapéutica, médica, 1375
 quirúrgica, 1375-1376
 Tioguanina, 1287
 Tiocalcitonina, secreción ectópica, 162. Véase también Secreción, hormonal ectópica, síndrome.
 Tiroidea(s), enfermedad(es), 1428. Véanse también Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas,
 hormona(s), **34**, **43**, **767**
 resistencia, **112**
 hormonogenemia, inhibición, **113**
 neoplasias, 135-139, 1400
 adenomas, 135-136
 carcinomas, 136
 diagnóstico, 137
 tratamiento, 137-139
 tumores secundarios, 137
 Tiroidectomía, 129
 Tiroideo(s), cáncer, 1470
 carcinoma, pronóstico, 138
 crecimiento, 111-115
 anticuerpos que estimulan, **113**
 clasificación, 112, **112**
 definición, 111
 diagnóstico, 113-114
 epidemiología, 111-112
 manifestaciones clínicas, 113
 patogenia, 112-113, **113**
 tratamiento, 115
 dolor, 119
 gammaagrama, 117
 linfomas, 1300
 nódulo(s), diagnóstico diferencial, **117**
 manifestaciones, 116
 tumores, clasificación, **135**
 Tiroides, 99
 anticuerpos estimulantes, **113**
 biopsia, 138
 cáncer, 116
 carcinoma medular, 1467
 glándula, crecimiento visible. Véase Bocio, inflamación, 118
 Nódulos, 116
 hormona, estimulante, **97**
 deficiencia, 98
 liberadora de la hormona estimulante, **98**
 Tiroiditis, 118-122, 1191
 aguda, **112**, 118-119
 clasificación, **119**
 crónica, 121-122
 definición, 118
 subaguda, 119-121
 tóxica, **112**
 Tirosinemia, **599**, **620**
 Tirototoxicosis, **112**, 123
 signos y síntomas, incidencia, **126**
 Tirotrópica, hormona, supresión secundaria, 136
 Tirotropina, 138
 estimulación, **113**
 factor liberador de hormona liberadora, 102
 hormona liberadora. Véase TRH.
 respuesta inadecuada, 125
 neurohormona liberadora, 104
 receptor, anticuerpos contra, **113**
 sérica, 127
 Tiroxina, 164. Véase también T₄.
 concentraciones séricas, 130
 determinación sérica, 114
 libre, 126
 terapéutica supresora, 118
 L-Tiroxina sódica, 121
 Tisular, hipoperfusión, **858**
 hipoxia, 67, **75**
 lesión, 914
 macrófago, 1168
 nematodo, 1106
 tromboplastina, 1273
 TNM. Véase Tumor-nódulos-metástasis. clasificación (TNM), internacional.
 clasificación, 702
 definiciones, **699**
 definiciones, 700
 Tobillo-braquial, índice, 379
 Tocoferol alfa, 598
 Tofácea, gota. Véase Gota.
 Tofos, aparición, 1169
 disolución, 1168
 localización, 1169
 Tolbutamida, 55
 acción, duración, **56**
 dosis, **56**
 excreción, **56**
 metabolitos, **56**
 Tolerancia, glucosa, anormalidad, potencial, 35-36
 previa, 34-35
 signos y síntomas, 867
 Tolueno, 873
 Tomografía, axial computada, 489, 542, 741, 746, 780-781, **923**, 1153, 1389
 abdominopélvica, 1452
 helicoidal, **923**
 Tónico-clónicas, crisis convulsivas, **908**
 Tonicoclónico, estado, **770**
 Tono vascular, regulación, 225
 Torácicas, lesiones, **921**
 Torácico(s), dolor, 348, 703, 1021
 malestar, **849**
 traumatismos, **667**
 Toracoabdominal, compresión brusca, 953
 Toracocentesis, 635, 636, **641**
 Toracolumbares, aneurismas. Véase Aneurisma[^]), aórtico(s).
 Toracoscopia, 644
 Toracotomía(s), **641**, **703**
 abierta, 644
 Tórax, estrías purpúricas, 143
 examen, **650**
 heridas penetrantes, **641**
 inestable, **910**
 radiación, 702
 radiografía, 315, 337, **572**, 628, 639, 668, 7262, 1502
 alteraciones, **1186**
 simple, 345, 644
 rayos X, **239**
 salida, síndrome, **1181**
 telerradiografía, **200**, 287, 326, 408, 683
 tomografía axial computada, 628
 tumores, **552**
 Torniquete, prueba positiva, **1061**

- Toro, giba, 143
Torsades de pointes. Véase Taquiarritmias ventriculares.
Torulopsis glabrata, 1086
Tos, 72, 282, 516, **649**, **676**, 692
 crónica, **1393**, 1399
 expulsión de sangre. Véase Hemoptisis.
 productiva, 655
 seca, 1083, 1084
 sedantes, 629
Total, agua corporal, 196
 alimentación parenteral, 566
 capacidad pulmonar, 661
 nutrición parenteral, 212, 1514
Toxemia, **91**
 gravídica, 1405
Tóxica(s), granulaciones, 1266
 necrósis epidérmica, 1337
Toxicomanía, 928
Toxinas, eritrógenas, **961**
 urémicas, 407
Toxocara canis, fuentes, **1094**
 hallazgos clínicos, **1094**
 método diagnóstico, **1094**
 sitio de infección, **1094**
 tratamiento, **1094**
Toxocariasis, 1093
Toxoide tetánico, 951, 1006
Toxoplasma gondii, 967, 1049. Véase también Toxoplasmosis.
Toxoplasmosis, 347, 441, **729**, 831, 833, 1115-1118
 adquirida, 1116-1117
 cerebral, **1021**, 1026
 ciclo vital, 1115
 congénita, 1116
 datos epidemiológicos, 1115
 definición, 1115
 diagnóstico, auxiliares, 1117
 manifestaciones clínicas, 1116-1117
 adquirida, 1116-1117
 congénita, 1116
 embarazo, 1117
 inmunodeficiencia adquirida, síndrome, 1117
 patogenia y fisiopatología, 1116
 profilaxis, 1118
 transmisión, 1115-1116
 tratamiento, 1117
Trabeculectomía, 1362
Trabeculoplastia, 1362
Tracoma, 1359
Tracto, digestivo, hemorragia, 1004
 neoplasias, 613
 sangrado, 1062
 gastrointestinal, disfunción, 212
 estudio radiológico, **200**
 salida hepático, bloqueo, **599**
Tranexámico, ácido, **1275**
Tranquilizadora, actitud, 888
Transaminasa(s), 488
 glutámica oxalacética, 1063
Transaminasemia, **552**
Transbronquial, biopsia, 652, **1074**, 1130
Transcraneal, ultrasonido, 807
Transcriptasa inversa, 1015
 inhibidores, no nucleósidos, características, **1038**
 nucleósidos, características, **1037**
Transesfenoidal, microcirugía selectiva, 145
Transesofágica, ecocardiografía, 335
Transferencia, sesgo, 1545
Transferrina, saturación, **1279**
 sérica, disminución, 395
Transfusión, **588**
 sanguínea, virus transmitido, 586
Transición, células, 480
Transiliaca, biopsia ósea, 172
Transitoria, isquemia cerebral, **800**, 803-804, **804**
 definición, 803
 diagnóstico, 804
 manifestaciones clínicas, 803
 tratamiento, 804
 proteinuria. Véase Proteinuria.
Transmisión sexual, anticoncepción e infecciones, 1429
 enfermedad(es), 978, 1429, **1438**
 infecciones, 1041, 1437
Transmural, infarto, 295
Transrectal, ultrasonografía, 474
Transtorácica(o), aspirado, 652
 biopsia, **703**
Transtraqueal, aspirado, **651**
Transuretral, litotripsia endoscópica, 469
Transvaginal, hemorragia, 509, **552**
Transverso, tabique vaginal, **1419**
Tráquea, tumores, 137
Traqueal, compresión, 136
 intubación, 1502
 necrosis, **953**
Traqueitis, 653
Traqueobronquitis aguda, **657**, **658**
Traqueoesofágica, fistula, **957**
Traqueostomía, 647, **957**
Trasplante, hepático, rechazo, **486**
 renal, rechazo, **426**
Trastornos metabólicos, cefalea relacionada, **708**
Trasudados, 633
 principales causas, **633**
Tratamiento, 1536-1542
 antipalúdico, esquemas recomendados, **1114**
 antituberculoso, fallas, 1023
 cointervenciones, contaminación, 1541-1542
 diseño del estudio, 1536-1538
 comparación, 1536
 observaciones, direcciones, 1538
 susceptibilidad a los eventos que se miden, 1536-1537
 intención, 1542
 maniobra, ejecución, 1540
 medición, 1538-1539
 número de sujetos a estudiar, 1538-1539
 pérdidas al seguimiento, 1539
 resultados, interpretación, 1539
 seguimiento, duración, 1542
 selección, sujetos de estudio, 1539-1540
 variable de resultado, 1540
 tamaño del efecto, interpretación, 1540-1541
Traube, signo, 309
Traumática(o), catarata, 1367
 choque, 913
 diseccción arterial, **810**
Traumatismo(s), **634**
 craneal, cefalea relacionada, **708**
 encefálico, demencia. Véase Demencia.
 múltiple, **648**
 causas de muerte, **946**
 ocupacional, **1181**
Trazodona, **845**
Treitz, ángulo, 502, 506, 921
Tremátodos, infecciones, **1096**
Trendelenburg, posición, 634, 899
Treponema pallidum, 978
 anticuerpos, prueba de microhemaglutinación, 981
Treponina, I, 295
 T, 295
TRH. Véase Tirotropina, hormona liberadora.
Triage, **947**
 reglas, 10
Trichinella spiralis. Véase Triquinosis,
 fuentes, **1094**
 hallazgos clínicos, **1094**
 método diagnóstico, **1094**
 sitio de infección, **1094**
 tratamiento, **1094**
Trichosporon, 970
Trichuris trichiura, fuentes, **1094**
 hallazgos clínicos, **1094**
 método diagnóstico, **1094**
 sitio de infección, **1094**
 tratamiento, **1094**
Tricíclicos, antidepresivos, 846
Tricomonas, móviles, 1440
 vulvovaginitis, 1440
Tricomoniasis, **1438**. Véase también Vulvovaginitis.
 manifestaciones clínicas, 1442
 tratamiento, 1442
Tricophyton sp, 1124
Tricuspídea, estenosis. Véase Cardiopatía(s), valvular reumática,
 diagnóstico, auxiliares, 311
 fisiopatología, 310-311
 manifestaciones clínicas, 311
 tratamiento, 311
 insuficiencia. Véase Cardiopatía(s), valvular reumática.
 diagnóstico, auxiliares, 312
 manifestaciones clínicas, 312
 soplo, 312
 tratamiento, 312
Trigémino, nervio, 757
 neuralgia, 717
Triglicéridos, **498**
 producción, aumento, **41**
Trimetoprim, dosis, **458**, **459**
 intervalo, **459**
 sulfametoxazol, 991, 1022, 1030, 1083, 1130
 dosis, **458**
 recomendada, **676**
 y dapsona, 1132
Triptófano, metabolitos, 480
Triquinosis, 1093, 1106-1108, 1262
 datos epidemiológicos, 1106
 definición, 1106
 diagnóstico, 1108
 auxiliares, 1107
 infestación parasitaria, 1261
 manifestaciones clínicas, 1107
 patogenia, 1106-1107
 profilaxis, 1108
 pronóstico, 1108
 tratamiento, 1108
Triyodotironina, 164. Véase también T₃.
 determinación sérica, 114
 sérica, 127
 síndrome, 129
Troboblastos, seminomas, 161
Troglitazona, dosis, **55**
 efectos secundarios, **55**
 presentación, **55**
Trombina, generación, 1277
 patológica, 1275
 tiempo, **1273**, **1274**
Trombocitopenia, 284, **1205**, **1223**, 1266-1270, 1409

- Trombocitopenia (*Cont.*)
 cíclica, 1267
 definición, 1266
 diagnóstico, 1266
 algoritmo, 1267
 esencial, diagnóstico, criterios, **1264**
 grave, 1266
 hemorragia, 1287
 inducida inmunológicamente, 1269-1270
 inmunitaria, **1269**
 manifestaciones clínicas, 1266-1268
 destrucción acelerada, 1268
 producción, disminución, 1267-1268
 secuestro esplénico, 1268
 no inmunitaria, 1268-1269, **1269**
- Trombocitos, destrucción acelerada, factores, **1269**
- Trombocitosis, **944**, 1263-1265, 1290
 diagnóstico, algoritmo, 1265
 esencial, 1263
 reactiva, 1263
 ausencia, **1264**
 transitoria, 1263
 tratamiento, 1264-1265
- Tromboembolia, 300
 pulmonar, **314**, 343-346, **965**
 definición, 343
 diagnóstico, auxiliares, 345
 epidemiología, 343-344
 factores de riesgo, 344
 historia natural, 344
 manifestaciones clínicas, 344-345
 profilaxis, 345-346
 tratamiento, 346
- Tromboembólicas, enfermedades, **634**
- Tromboflebitis, 370. Véase también Enfermedad(es), sistémicas, manifestaciones cutáneas.
 pélvica séptica, 1430, 1432
- Trombolítica, terapéutica, **814**
- Trombolítico(s), agentes, 295
 tratamiento, 809
- Tromboplastina, tiempo parcial, 1222, **1274**
 tisular, **1272**
- Trombopoyesis, disminución, 7267
- Trombopoyetina, deficiencia, 1267
- Trombosis, 73
 arterial, 1105. Véase también Intestino, enfermedad vascular, factores de riesgo,
 portal y esplénica, **491**
 venosa, 370-373, **708**, **810**. Véase también Intestino, enfermedad vascular, factores de riesgo,
 datos epidemiológicos, 370
 definición, 370
 diagnóstico, auxiliares, 371-372
 etiología, 370
 manifestaciones clínicas, 371
 periférica, 1467
 profilaxis, 373
 tratamiento, 372-373
- Trombótica(o), infarto cerebral, **263**
 púrpura trombocitopénica, **1269**
- Tromboxano(s), A., 471
 aumento, **72**
- Tronco, nervioso, dolor, **708**
 rigidez, 1144
- Troncohematopoyética pluripotencial, célula, 1290
- Trousseau, signo, 607
 síndrome, 1467
- TSH, secreción, supresión, 125
- Tubarios, Nódulos, **1069**
- Tuberculina, **961**
 prueba, 684
 reactividad, 1071
 unidades, 684
- Tuberculosa, laringitis. Véase Laringitis,
 diagnóstico, 1396
 manifestaciones clínicas, 1396
 pronóstico, 1396
 tratamiento, 1396
- linfadenitis, 1076
- Tuberculosis, **199**, **441**, **538**, **561**, 598, **599**, 627, 635, **670**, **965**, 1116
 colicuvativa cutis, **1078**
 cutánea, clasificación, **1078**
 extrapulmonar, formas poco comunes, 1076-1078
 cutánea, 1077
 gastrointestinal, 1077-1078
 hepática primaria, 1078
 linfadenitis, 1076
 ósea, 1076-1077
 tuberculosa, pericarditis, 1077
 localizaciones, **1076**
 frecuencia, **1077**
 patogenia, 7077
 genital, esterilidad, datos clínicos, **1068**
 pacientes, histerosalpingografía, anomalías, **1068**
 laparoscopia, hallazgos, **1069**
 genitourinaria, 1065-1069
 genital, femenina, 1066-1068
 masculina, 1068-1069
 renal, 1065-1066
 diagnóstico, auxiliares, 1066
 manifestaciones clínicas, 1065
 patogenia, 1065
 tratamiento, 1069
 hepática primaria, 1078
 localización renal, 1065
- miliar, 684, 1069-1075, 7247
 anatomía patológica, 1071
 complicaciones, 1075
 definición, 1069-1070
 diagnóstico, 1073-1074
 auxiliares, 1073
 diseminación, determinantes, **1071**
 epidemiología, 1070
 factores predisponentes, **1070**
 fisiopatología, 1070-1071
 histopatología, **1071**
 manifestaciones clínicas, 1072, **1072**
 métodos diagnósticos, **1074**
 pronóstico, 1075
 tratamiento, 1074-1075, **1075**
- orificial, **1078**
- pleuropulmonar, 1078
- pulmonar, 637, 678-692, 1022
 características clínicas, 682-684
 primaria, 682
 reinfección, 682
 concepto, 678-679
 datos epidemiológicos, 679
 diagnóstico, 684-685
 diferencial, 685
 inmunopatogenia, 680-682
 microbiología, 679-680
 profilaxis, 690
 quimioprofilaxis, 690-692
 tratamiento, 685-690
 control, **688**
- elección del régimen, 685-686
 embarazo y lactancia, 686-688
 nuevos medicamentos antituberculosos, 688-690
- renal, 464
 flujograma diagnóstico, 7067
 patogénesis, 7066
 sistémica, 1022
- Tuberculoso, bacilo, 684
 chanero, **1078**
- Tuberculostáticos, segunda elección, **688**
- Tuberosa, esclerosis, 154, **388**
- Tubo digestivo, alto, hemorragia, 501-506. 510, **1493**
 diagnóstico, auxiliares, 502-503
 etiología, 501-502
 historia clínica, 502
 pronóstico, 506
 tratamiento, 503-504
 úlceras gástricas agudas, 505
 urgencia, indicaciones para cirugía. 505-506
- bajo, hemorragia, 506-510, 570
 complicaciones y secuelas, 509
 definición, 506
 diagnóstico, auxiliares, indicaciones. 508-509
 epidemiología, 507
 fisiopatología, 507-508
 historia natural, pronóstico y factores de riesgo, 507
 manifestaciones clínicas, 508
 medidas preventivas, 509
 protocolo del manejo, 570
 técnica diagnóstica, metodología, 509
 tratamiento, 510
- funcionalidad, 208
 hemorragia(s), 414, **1237**
 crónica, 1234
 neuropatía autonómica, **86**
- Tubocurarina, **1327**
 cloruro, **938**
- Tubular(es), alteraciones, 397
 atrofia, **82**
 crónica, enfermedad. Véase Fármaco^ nefrotoxicidad.
 proteinuria, **392**
- Tubulina, **75**
- Tubulointersticial, lesión, 462
- Tumor(es), Clasificación Histológica Internacional, 135
 compresión, **426**
 germinales no seminomas, estadio, clasificación, **1479**
 infiltración esplénica, **1268**
 ovárico, torsión, **920**
 primario, **1474**, **1480**
 células, liberación, 1469
 sólidos, 1228
- Tumor-ganglios-metástasis, clasificación, 1446. 1473
 complejo, estadificación, 1400
- Tumor-nódulos-metástasis, clasificación (TNMi). 475
 internacional, 699
- Tumoral(es), marcadores, 115, 480, 1480
 necrosis, 697
- Túnel del carpo, síndrome, **85**, 1169. 1198
- Túnica albugínea, tumor confinado dentro. 1480
- Turcot, síndrome, 610
- Turner, síndrome, **150**, 1419, 1420, **1424**

- Tzanck, células, 1332
frotis, 1054
técnica, 1053
- Úlcera(s), aftosas, 1028
recurrentes, 1028
duodenal, **1493**
perforada, 574
gástrica(s), 1029, **1493**
agudas. Véase Tubo digestivo, alto, hemorragia,
estrés, 505
profilaxis, 505
sangrante, operaciones de urgencia, 505
péptica, 575, 1230, **1238**
perforada, **922**
perforada, **1501**
rectal solitaria, 508
síndrome, **514**
- Úlcerativa, colitis, **1317**
- Úlcerosa, colitis, 1314
- Ulthoff, fenómeno, 757
- Ultrasonido, 489, 556, **923**
litotripsia percutánea guiada, 469
- Ultrasonografía, **154**
venosa, algoritmo diagnóstico, 372
vesicular, 576
- Ultrasonográficas, imágenes, 380
- Ultravioleta, B, rayos, 1346
luz, 1328
radiación, 1346
- Uncus, hernia, 740
- Underfill, 496
- Ungueales, cambios, **1182**
- Única, adenopatía, 1296
- Uniforme, agrandamiento testicular, **153**
taquicardia auricular, 355
- Unilateral, atrofia renal, 465
oclusión tubaria, **1068**
- Unión, anorrectal, tumores epidermoides, 611
prematurados, complejos, 360. Véase también
Conducción, alteraciones del ritmo.
criterios electrocardiográficos, 360
- United Kingdom Prospective Diabetes Study, 45
- Uña-rótula, síndrome, **389**, 396
- Uñas, alteración, 1311
atrofia, 378
cuidado, **90**
enfermedad psoriásica, 1195
tina, características clínicas, **1125**
diagnóstico diferencial, **1125**
etiología, **1125**
tratamiento, **1125**
- Urapidilo, 254
- Urato(s), concentración sérica, aumento, 1165
cristales, fuente, 1168
excreción plasmática, aumento, 1166
metabolismo, **327**, 328
monosódico, 1161
agregados, depósitos, 1165
cristales, 1168
séricos, aumento, 1168
- Urea, elevación, **570**
excreción, **205**
nitrógeno, 746
sanguínea, nitrógeno, 416. Véase también
BUN.
elevación, **569**
- Ureaplasma, infección, 455
urealyticum, 461, 467, 976, 1218
- Ureasa, inhibidor, 470
prueba rápida, **535**
- Uremia, **513**, **769**, **796**. Véase también Crónica(o), insuficiencia, renal; Secundarias, dislipidemias.
efectos tóxicos, 403
- Urémica(o), acidosis, **907**
encefalopatía. Véase Encefalopatía(s), metabólica.
hemolítico, síndrome, 1242
síndrome, 403
- Ureteral, cólico, 219
duplicación, 463
- Uréteres, deformidad, 1067
ectópicos, 463
irregularidades, 1066
- Uretral, dilatación, **1011**
divertículo, 463
exudado, 977
obstrucción, 962
síndrome, **1438**
- Uretritis, 387, **388**, 453, 455, 457, 997, **1438**
gonocócica y no gonocócica, 976-978
datos epidemiológicos, 976
definiciones, 976
diagnóstico, 977
etiología, 976
manifestaciones clínicas, 976-977
tratamiento, 977-978
- Uribilinógeno, 456
- Úrico, ácido, **239**, 389, 1285
niveles anormalmente altos, 1165
- Uricosúricos, 1172
- Urinaria(s), anomalías, **1186**
citología, 480
excreción, 485
frecuencia, aumento, 1145
incontinencia, 1416
infecciones, **91**, 424
proteínas, 391
retención, **68**, 788, **877**, **944**, 1143
- Urinario, citrato, 468
cultivo, 1066
flujo, 1494
gasto, 283, **570**
sedimento, 387, 393
volumen, 106
- Urobilinógeno, 485
- Urocultivo, 393, 460
- Urofilia, 894
- Urografía excretora, 394
- Uropatía obstructiva, 398
- Uroporfirina, **1281**
- Uroporfirinógeno, 1282
- Urticaria, 1261, 1262, 1313, 1336, 1337
y angioedema, 1326-1328
clasificación etiopatogénica, **1327**
datos epidemiológicos, 1327
definición, 1326
diagnóstico, 1327-1328
etiopatogenia, 1327
manifestaciones clínicas, 1327
tratamiento, 1328
- Uterina(o), hemorragia, 1067
legado, **1419**
mucosa, 1418
perforación, 1430, 1458
rotura, **920**
tumor, 1253
- Útero, carcinoma cervical confinado, **1459**
crecido y doloroso, **1433**
grande, **1424**
pequeño, 1425
- Uteroplacentario, flujo, reducción, **1406**, 1407
- Utilidad clínica, criterios pronósticos, **571**
- Utilitarismo, principio, 10
- Uvea, 1355
- Uveitis, 1355-1356
clasificación, 1355-1356
anteriores, 1355
intermedias o periféricas, 1355
panuveítis, 1356
posteriores, 1356
complicaciones, 1356
definición, 1355
etiología, 1356
causas, endógenas, 1356
exógenas, 1356
focoanafiláctica, 1366
tratamiento, 1356
- Vacuolación citoplásmica importante, **1285**
- Vagabundo hospitalario, síndrome, 890
- Vagal, estimulación, 531
- Vagina, ausencia congénita, **1419**
cuerpo extraño, **388**
- Vaginal(es), células epiteliales, 454
citología, nomenclatura, **1458**
exudado, 457
hemorragia, 1451
secreción(es), 1041, **1432**
tacto, **1432**
- Vaginismo, 892
- Vaginitis, inflamación uretral secundaria, 457
- Vaginositis, bacteriana, 1431, **1438**. Véase también
Vulvovaginitis.
complicaciones, 1441
manifestaciones clínicas, 1440-1441
tratamiento, 1441
citológica, **1438**
- Vagotomía, 502, 526
truncular, 606
- Validez, tipos, **1523**
- Valina, 74
- Valproato, **1245**
- Valproico, ácido, 592, 774, **938**, **1320**
- Valsalva, maniobra, **52**, **87**, 305
- Valvas uretrales posteriores, 464
- Válvula(s), aórtica, insuficiencia, **229**
mitral, lesión reumática, 307
prolapso, 1006, **1010**, 1427
protésica, endocarditis bacteriana, 1009
superficie endocárdica, infección, 1006
- Valvular(es), daño, **284**
enfermedad, **810**
estenosis, 1267
obstrucción, 303
prótesis, **810**
recambio, 306
regurgitación, **1010**
soplos, 1187
- Valvulopatía(s), **916**
mitral, 310
reumática, 1006
- Vancomicina, **1011**, **1503**
dosis recomendada, **676**
- Vanilmandélico, ácido, 147, 233
- Variables, 1548, **1549**
- Varicela, vacunas, 971
- Varicela-zoster, virus, 726, 967, 970, 1054.
Véase también VZV.
- Varices, esofágicas, esclerosis, 502
escleroterapia, **1011**
hemorragia, aguda, atención, **492**

- Varices, esofágicas, esclerosis (*Cont.*)
 rotura. Véase Portal, hipertensión,
 rotura, factores relacionados, **492**
 tratamiento, algoritmo, 494
 ligadura, **492, 494**
- Varicosas, venas, 375
- Variegata, porfiria, **1281**
- Varón, crecimiento mamario, 156
 fertilidad, 152
 neoplasias, 1477
 pubertad. Véase Precoz, pubertad.
 hipotálamo-hipofisis, sistema, activación,
 153
 virilización, síndromes, 153
- Vascular(es), acceso, 416
 cerebral, enfermedad, 800-820
 clasificación, 800-801
 datos epidemiológicos, 801
 definición, 800
 embólico, infarto, 810-811
 entidades nosológicas, definiciones, **804**
 factores de riesgo, 801-802
 fisiopatología, 802-803
 hemorrágica, 814-820
 isquémica, 803-810
 lacunar, infarto, 811-813
 prevención primaria, **813**
 profilaxis primaria y secundaria, **813**-
 814
 tratamiento antihipertensivo, **808**
 trombosis venosa, 820
 demencia. Véase Demencia,
 dilataciones, **73**
 endotelio, 248
 fibrosis, 73
 hiperplasia hialina, 1303
 lesión, 1212
 malformaciones, **814, 1238**
 padecimiento, cefalea relacionada, **708**
 soplos, 1187, **1190**
- Vasculatura pulmonar, alteraciones, **314**
- Vasculíticos, síndromes, 1183-1190
 arteritis temporal, 1187-1188
 clasificación, 1184
 Churg-Strauss, vasculitis, 1189-1190
 datos epidemiológicos, 1183
 definición, 1183
 diagnóstico diferencial, 1190
 Henoch-Schönlein, púrpura, 1189
 hipersensibilidad, vasculitis, 1188
 patogenia, 1183-1184
 poliarteritis nudosa, 1184-1185
 Takayasu, arteritis, 1186-1187
 Wegener, granulomatosis, 1185-1186
- Vasculitis, **82, 496, 541, 674, 796, 812, 814,**
818, 921, 1192, 1269, 1316
 alérgica, **496**
 características, **1190**
 cutánea leucocitoclástica, **1184**
 grandes vasos, **1184**
 medianos vasos, **1184**
 necrosante, 434
 pequeños vasos, **1184**
 primarias, 1191
 sistémica necrosante, **438**
- Vasculoespasmódico, síndrome, 1406, **1407,**
1409
- Vasculopatía hipertensiva, consecuencia, 319
- Vasectomía, 1426
- Vaso(s), medianos y pequeños, trombosis, 1222
 visible, 504
- Vasoactivas, sustancias, 228
- Vasoactivo, péptido intestinal, 181
 polipéptido intestinal, 104
- Vasoconstrictores, 493
 factores, liberación, **262**
- Vasodilatación, 497
 periférica, **877**
- Vasodilatadores, 493, 280-281, 317-318
 intravenosos, uso, 283
- Vasomotora, rinitis, **1371**
 teoría, 1182
- Vasopresina, **492, 493, 494, 541. Véase también**
 Antidiurética, hormona,
 administración exógena, 108
 deficiencia, **107**
 ectópica, síndrome. Véase Secreción, hormo-
 nal ectópica, síndrome.
- Vasospasmo. Véase Intestino, enfermedad vascu-
 lar, factores de riesgo,
 generalizado, **1407**
 tratamiento, 819
- Vater, ampula, colangiocarcinoma, **486**
- VDRL, prueba, 980, 1030
- Vecuronio, **938**
- Vejez, 459
- Vejiga, carcinoma(s), 479-481
 clasificación, 480
 datos epidemiológicos, 479-480
 diagnóstico, auxiliares, 480
 invasores locales, 399
 tratamiento, 480
 ileal, **907**
 llenura, sensación, 1145
 neurogénica, **426**
- Vello axilar, pérdida, 98
- Vena(s), cava, filtros, colocación, 346
 inferior, obstrucción, **495**
 oclusión, 497
 femoral, compresión completa, 371
 hepáticas terminales, esclerosis, 583
 intracraneales grandes, tracción o despla-
 zamiento, 707
 pulmonares, conexión anómala total, **330**
 suprahepáticas, obstrucción, **495**
- Venenos, **1322**
- Venereal Disease Research Laboratory, 980
- Venéreo, linfogranuloma, **1438**
- Venlafaxina, **845**
- Venografía, 372
- Venosa(s), crónica, insuficiencia, 374-376
 datos epidemiológicos y manifestaciones
 clínicas, 375
 definición, 374
 diagnóstico, auxiliares, 375-376
 fisiopatología, 374-375
 historia natural, 374
 tratamiento, 376
 presión pulmonar, 301
 trombosis, **800, 1222. Véase también** Vascu-
 lares), cerebral, enfermedad,
 ultrasonografía, 371, 372
- Venoso, retorno, **1228**
- Ventana inmunitaria, 589
- Ventilación mecánica prolongada, **648**
- Ventilación-perfusión, gammagrafía, interpreta-
 ción diagnóstica, **345**
- Ventilatoria(o), apoyo, **879**
 restricción, **910**
 soporte, 629
- Ventricular(es), enfermedad, **810**
 extrasístoles, 297, **944**
 fibrilación, 298, 365
- hipertrofia. Véase Hipertensión, arterial, po-
 blaciones especiales,
 izquierda diastólica, disfunción, 322
 remodelación, 298
 taquicardia, 363
- Ventrículo, derecho, hipertrofia, 313
 izquierdo, llenado diastólico, 321
 único, **330**
- Ventriculografía, 277
- Vénulas, 1188
 biopsia, **1189**
 infiltrado inflamatorio, biopsia, **1189**
- Venulitis necrosante, **1327**
- Verapamil, **492, 493, 933, 1499**
 dosis habitual, 357
- Verbal, respuesta, **789, 948**
- Verdadera(o), negativo, resultado, 1531
 positiva, resultado, 1531
 pubertad, isosexual, **153**
 precoz. Véase Niña(s), pubertad.
- Verner Morrison, síndrome, 162
- Verosimilitud, índices, 1533-1534
- Verruga necrótica, **1078**
- Vertebrobasilar, insuficiencia, 1383
- Vértigo, 719-723, 806, **936, 1383**
 causas, centrales, **721**
 periféricas, **720**
 control, 1383
 diagnóstico, 722
 lesión(es) periférica(s), 720-721
 aguda, bilateral, 720
 unilateral, 720
 crónica unilateral, 720-721
 par craneal, **VIII, 721**
 postural paroxístico benigno, 720
 rehabilitación, 723
 sistema nervioso central, padecimientos origi-
 nados, 721-722
 cerebelo, enfermedades, 721-722
 lesión, ángulo pontocerebeloso, 721
 tratamiento, 722-723
 farmacológico, 722-723
 quirúrgico, 723
- Vesical, cáncer, 480
- Vesicoureteral, reflujo, 463
- Vesícula biliar, cáncer. Véase Cáncer(es), vesicu-
 la y vías biliares,
 diagnóstico, auxiliares, 614
 epidemiología, 613
 estadificación, 613-614
 manifestaciones clínicas, 614
 patología, 613
 pronóstico, 614
 tratamiento, 614
 carcinoma, 613
 pared, inflamación. Véase Colectitis.
- Vesicular, enfermedad, 191
 litiasis, **1417**
- Vesículas seminales, 1068
- Vespertina-nocturna, sudación profusa, 1024
- Via(s), aéreas superiores, infección, **1391**
 biliar(es), cáncer. Véase Cáncer(es), vesícula
 y vías biliares,
 clasificación, 615
 diagnóstico, método, 615
 epidemiología, 614-615
 manifestaciones clínicas, 615
 supervivencia y pronóstico, 616
 tratamiento, 615-616
 intrahepática, obstrucción, **486**
 lesiones altas, **489**
 obstrucción, extrahepática, **486**

- sospecha, pruebas de valor limitado, **490**
técnicas de visualización directa, comparación, **489**
- respiratoria(s), obstrucción, **638, 670, 910**
patología obstructiva, **314**
permeabilidad, 629
superiores, infecciones agudas, **61**
- urinarias, anomalías. Véase Proteinuria.
anormalidades anatómicas, **399**
bajas, infección, microorganismos causantes, **454**
cuerpos extraños, 463
enfermedad(es), 387
obstructiva, 398
infección(es), 387, 452-462, 969, **972**
casos especiales, 458-459
complicaciones, 459-462
datos epidemiológicos, 453-454
definición, 453
diagnóstico, 455-456
incidencia, **453**
patogenia, 454
pautas antimicrobianas, **458**
recurrentes, **35**
tratamiento, 456-458
obstrucción, 454
causas, **399**
superiores, síntomas, 460
- Vibramicina, 977
- Vibratorio, tinnitus, 1374
- Vibrio cholerae*, 562, 993
- Vida, calidad, 13
- Vigabatrin, 775
- Vigilia-sueño, ciclo, inversión, **285**
- VIH, **965**. Véase también Inmunodeficiencia humana, virus,
cultivos positivos, 1026
demencia, **729**
encefalopatía, **1021**, 1026
enfermedad avanzada, 1020
infección, **435**, 823, 827, 977, **1070**, 1079
aguda. Véase Inmunodeficiencia humana, virus, infección,
primaria, **1036**
categorías clínicas, **1021**
clasificación, **1021**
manifestaciones clínicas, 1019
número estimado de casos nuevos, **1013**
pacientes, 1144
patogenia, cofactores, 1014
tratamiento. Véase Inmunodeficiencia humana, virus, infección,
consideraciones iniciales, 1035
lincomientos, 1035-1037
resistencia y cambios, 1037-1040
miopatía relacionada, **1211**
personas infectadas, **1036**
propagación, América Latina y el Caribe, **1014**
replicación continua, **1036**
sangre, contaminada, 1041
niveles, 1018
seronegatividad, drogas inyectables, usuarios, 692
transmisión o contagio, **1036**
tratamiento, principios, resumen, **1036**
Western blot, prueba, 1033
- VIH/SIDA, número estimado de adultos y niños, **1013**
- VIH-1, 1016
estructura, **1015**
genes, proteínas codificadas, 7075
- VIH-2, 1016
- Vinblastina, 107, 701
- Vincent, angina, 577, 1385
- Vincristina, 107, 448, 702
- Vindesina, 701
- Vinilo, cloruro, manipulación, 1296
monómeros, **620**
- Vinorelbina, 701
- Viral(es), artritis. Véase Artritis, infecciosa,
carga, 1017
conjuntivitis. Véase Conjuntivitis,
definición y patogenia, 1358
tratamiento, 1358
faringoamigdalitis, 1385
genoma, 1052
infecciones, 970
meningitis. Véase Meningoencefalitis, viral,
definición, 830
diagnóstico diferencial, 831
manifestaciones clínicas, 830-831
tratamiento, 831
replicación, 7075
- Viremia, 7067
- Viridans, estreptococo del grupo, 1006
- Virilización, 1480
- síndromes. Véase Varón, pubertad.
- Virus, **961**
B, hepatitis crónica. Véase Hepatitis, crónica.
diagnóstico, 594
fisiopatología, 593-594
tratamiento, 594
C, hepatitis crónica. Véase Hepatitis, crónica.
diagnóstico, 595-596
patogenia, 594-595
tratamiento, 596
infecciones, **1070**
- Viscera hueca, perforación, **920**
signos, **924**
- Visceromegalias, 1302
- Visión, pérdida crónica, 1368
- Visual(es), alteraciones, **327**, 940
deterioro, 59
trastornos, 1188
- Vital, capacidad, 661, 693
- Vitamina, A, **539**, 598
consumo excesivo, 473
B₁, **796**
B₆, **796, 1320**
B₁₂, **165**, 537, 538, **796, 1320**
deficiencia, 527, **1246**, 1267, **1506**
déficit crónico, 733
malabsorción, 527, 580
C, 250, 606
cifras bajas, 207
deficiencias, 207
D, 178. Véase también Osteoporosis, tratamiento^),
análogos, 414
deficiencia, 396
tratamiento, 414
E, **75**, 748, 763
K, 487, 504, **539**, 943, **1275**
antagonista, 372
deficiencia, 1272
- Vitaminico B, complejo, 272
- Vitiligo, **1126**, 1312
- Vitrea, hemorragia, **51**, **77**, **78**, **79**, 1368
- Vocales, Nódulos, 1400
- Vogtkoyanagi, síndrome, 830
- Volemia, agotamiento, 496
- Volumen, corpuscular, valores normales, **1227**
intravascular, depleción, 427
plasmático efectivo,- disminución, 496
- regulación, 107
sanguíneo, pérdida, 898
urinario, cambios, 471
disminución, 1170
- Voluntaria, hiperventilación, **912**
- Vómito, **54**, **201**, 533, **534**, **545**, **584**, **711**, 816,
828, 1383, 1412, **1513**
autoinducido, **865**
provocado, 863
- Von Blumberg, signo, 922
- von Friseh, bacilo, 1397
- von Hanseman, células, 461
- von Hippel-Lindau, enfermedad, 476
- von Recklinghausen, enfermedad, 1475
- von Willebrand, enfermedad, 1272
- factor, 373, 405, 1212, 1272
- Voyeurismo, 894
- Voz, uso excesivo, desgaste, 1394
- Vulgar, pénfigo, 1261
prurito, 1416
- Vulvovaginitis, **388**, 1437-1442
características clínicas, **1439**
definición, 1437
diagnóstico, 1437-1442
flujograma, **1440**
moniliasis, 1441
complicaciones, 1441
manifestaciones clínicas, 1441
tratamiento, 1441
pruebas de laboratorio, **1440**
tricomoniasis, 1442
manifestaciones clínicas, 1442
tratamiento, 1442
vaginosis bacteriana, 1439-1441
complicaciones, 1441
manifestaciones clínicas, 1440-1441
tratamiento, 1441
etiología, 1437
historia clínica, **1439**
síntomas vaginales (flujo), causas, **1438**
- VZV. Véase Varicela-zoster, virus.
- Waldenström, macroglobulinemia, **441**, 1192
- Waldeyer, anillo, 609, 1292, 1298
cadena, 1299
- Walleriana, degeneración, 795
- Warfarina, 372
- Waterhouse-Friderichsen, síndrome, 825
- Weber, síndrome, 807
- Wegener, granulomatosis, 440, 442, 508, 673,
674, **1190**, 1261, 1303, **1371**.
Véase también Vasculíticos, síndromes.
clasificación, criterios, **1186**
definición y datos epidemiológicos, 1185
diagnóstico, auxiliares, 1186
manifestaciones clínicas, 1186
pronóstico, 1186
tratamiento, 1186
vasculitis, 437
- Wenckebach, bloqueo, 367-368
- Werner, síndrome, 1472
- Wernicke, afasia, 724, 806
área, 724
encefalopatía, 870
enfermedad, **869**
- Wernicke-Korsakoff, síndrome, 927
- West, síndrome, **770**
- Western blot, 7075
prueba, 981, 1117
banda, 7075

- Whipple, bacilo, 1196
 enfermedad, **496**, **538**, 1196
 operación, 619
 triada, 64
- Widal, prueba, 988
 reacciones febriles, 989
- Wiesbaden, I Congreso Internacional de Medicina, 6
- Wilms, tumor, **388**, 643
- Wilson, enfermedad, 592, 601, 620, 1242
- Wiskott-Aldrich, enfermedad, 1301
 síndrome, 785, 1262, 1325, **1381**
- Wolff-Parkinson-White, síndrome, 352
- Wolfram, síndrome, **43**
- X, síndrome, **35**, **37**
- Xantasma(s), 287, 1311
- Xantina, 1166
- Xantinoxidasa, inhibidores, 430
- Xantogranulomatosa, pielonefritis. Véase Pielonefritis, crónica.
- Xantomas eruptivos, 1311
- Xerodermia pigmentosa, 1466
- Xeroftalmía, 1192
- Xerografía, partes blandas, 1473
- Xerostomía, 1192, 1216
- Xifoscoliosis, **667**, **911**
- Xilosa-lisina-desoxicolato, 995
- Yatrogénicas, inmunodeficiencias, 1302
- Yersinia*, 798, 1099
enterocolítica, 547, 990, 993, 1218
 especies, 543
 infección, **921**
- Yeso, férulas, **751**
- Yessavage, depresión geriátrica, escala, **1510**
 test, **1488**
- Yeyuno, anormalidades, 539
- Yodo, consumo, 113
 deficiencia, **112**, 136
 potásico, 128
 radiactivo, captación, 121, 131
 glándula tiroidea, gammagrafía, 114
 pruebas de captación, 127
 tratamiento, 128
- Yodocolesterol, gammagrama, 144
- Young, síndrome, 637
- Zalcitabina (ddC), biodisponibilidad oral, **1037**
 dosis recomendada, **1037**
- efectos colaterales, **1037**
 excreción, **1037**
 nombre, comercial, **1037**
 genérico, **1037**
 vida media, intracelular, **1037**
 sérica, **1037**
- Zencker, divertículo, 517
- Zidovudina (AZT, ZDV), biodisponibilidad oral, **1037**
 dosis recomendada, **1037**
 efectos colaterales, **1037**
 excreción, **1037**
 nombre, comercial, **1037**
 genérico, **1037**
 vida media, intracelular, **1037**
 sérica, **1037**
- Ziehl-Neelsen, tinción, 828, 1019, 1023
- Zinc, 580
 deficiencia, 395
 ingestión, 473
 sulfato, 207, 745
- Zollinger-Ellison, enfermedad, **538**
 síndrome, 159, 579, 1468. Véase también Péptica, úlcera.
- Zoofilia, 894
- Zoonosis endémica, 999

<http://booksmedicos.org>

El Internista

La medicina interna es un terreno de interés para los médicos generales, los especialistas de rama, los cirujanos y los teóricos; pero en este caso, la población objetivo es explícitamente quienes se desempeñan como internistas.

Esta nueva edición de *El internista, Medicina Interna para Internistas* es, sustancialmente, diferente de la primera. Conserva, desde luego, su estructura, orientación y sus límites, pero al ser la medicina interna una disciplina de muy rápida evolución, los contenidos tienen que ser distintos. Se actualizaron los capítulos, se adicionaron algunos, y se modificó la ubicación de otros. Esencialmente, sin embargo, sigue siendo un libro que aspira a delimitar el campo de la medicina interna practicada por los internistas, dirigido a ellos y pensando en función de sus responsabilidades profesionales.

La obra en cuestión pone a disposición del lector un material de apoyo para su práctica; más que un texto para el estudio profundo de las enfermedades, este libro es una herramienta para la toma de decisiones cotidianas que involucran un proceso diagnóstico y terapéutico.

ISBN 970-10-3816-9



9 789701 038161

www.mcgraw-hill.com.mx

McGraw-Hill Interamericana
Editores, S.A. de C.V.

A Subsidiary of The McGraw-Hill Companies

